FACULTE DE MEDECINE

CRETEIL

UNIVERSITE PARIS XII

No 60

ANNEE 1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Elian NOTTELET

né le 24 septembre 1947 à IVRY sur SEINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

LES CORTICO-SURRENALOMES FEMINISANTS DE L'ENFANT

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. LEPERCQ, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
CRETEIL
UNIVERSITE PARIS XII

ANNEE
1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Elian NOTTELET

né le 24 septembre 1947 à IVRY sur SEINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

LES CORTICO-SURRENALOMES FEMINISANTS DE L'ENFANT
A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. LEPERCQ, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

En signe de ma gratitude.

Avec ma profonde affection.

A Monsieur le Professeur LEPERQ

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur BARBET

Qui a bien voulu me confier le sujet de cette thèse.

A Monsieur le Docteur LOISEAU

Pour son aide dans la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Professeur MARBET

Qui a bien voulu me confier le sujet de cette
thèse.

A Monsieur le Docteur LORENZO

Pour son aide dans la réalisation de ce travail.

Nous remercions :

- Le Docteur DE THOMASSON

- Le PROFESSEUR JOB

- Le Docteur LEMERLE

- Le Professeur VALAYER

d'avoir bien voulu nous donner accès à
leur dossier et nous aider de leurs conseils.

I N T R O D U C T I O N

On s'accorde à reconnaître à Bittorf en 1919 la description princeps de cortico surrénalome féminisant. Des cas épars ont été publiés depuis cette date que plusieurs auteurs ont tenté de regrouper.

- GUINET (35) et HIGGINS (38) en 1956
- WALLACH (87) en 1957
- DECOURT (22) en 1961
- STEWART (77) en 1964
- GABRILOVE (29) en 1965
- VAGUE (83) en 1970 enfin, qui retrouvait 60 observations.

Ces travaux concernent essentiellement l'adulte et particulièrement l'homme adulte, ce type de tumeur n'ayant jamais été diagnostiqué chez la femme en période d'activité génitale chez qui la féminisation est bien sûr masquée. Une première publication a été faite récemment concernant une femme ménopausée (MATHUR, 53).

A l'occasion d'une observation faite en 1972 chez un garçon de 12 ans, que nous rapportons, il nous a paru intéressant de colliger les publications de la littérature concernant l'enfant des deux sexes, travail qui n'a jamais été fait à notre connaissance. Si en effet chez l'homme adulte la particularité du tableau clinique tient surtout au développement d'une gynécomastie, chez l'enfant c'est une très riche symptomatologie endocrinienne qui retient l'attention, dominée par un syndrome de puberté précoce dont se détache la féminisation.

Nous étudierons ainsi 18 observations de la littérature, auxquelles s'ajoute celle que nous rapportons, sous l'angle diagnostique, thérapeutique et pronostique

oOo

I - OBSERVATION DE L'ENFANT Marc B...

Marc B..., né le 19.4.1959, est hospitalisé le 11.1.1972, âgé de 12 ans 9/12, à la suite d'un traumatisme avec contusion abdominale.

- Celle-ci domine le problème immédiat par son évolution défavorable : si la radio d'abdomen sans préparation est normale, douleur et défense de l'hypochondre gauche s'accentuent, la tension artérielle baisse régulièrement, et une intervention exploratrice est décidée.

"La cavité péritonéale ne contient pas de sang. La rate n'est pas rompue. Il s'agit d'un important hématome rétro-péritonéal, occupant toute la fosse lombaire et remontant jusqu'à la racine du mésocôlon. L'hématome n'est ni battant ni expansif, le rein ne semble pas atteint, les urines étant claires".

- Une urographie intraveineuse est pratiquée deux jours plus tard :

"Sur le cliché sans préparation, une opacité diffuse, homogène, occupe la fosse lombaire gauche. Sur les clichés contrastés :

1 - le rein gauche est abaissé, le bassinet se projette une vertèbre plus bas qu'à droite.

2 - Le contour rénal gauche est noyé dans l'opacité.

3 - Le pied du grand calice supérieur gauche n'apparaît jamais opacifié alors que les petits calices correspondants le sont. Se pose donc le problème d'une rupture calicielle supérieure gauche".

Ainsi toutes les anomalies radiologiques peuvent être mises au compte du traumatisme.

L'évolution sur ce plan restera simple.

- Parallèlement, l'attention est retenue par l'existence :

1 - d'une gynécomastie bilatérale, importante, apparue depuis environ un an, s'accroissant progressivement depuis lors, associée à

2 - Une pilosité pubienne de type féminin.

Le reste de l'examen : testicules petits en rapport avec l'âge. Taille 1,59 m. (+ 2 D.S.). Poids 46 kg. (+ 1 D.S.). T.A. maximum au cours de l'hospitalisation 13/9. On ne décèle aucune autre anomalie, en particulier de manifestations appartenant au syndrome de Cushing. Il n'existe pas d'antécédents personnels ou familiaux.

- Devant ces faits sont pratiqués des prélèvements pour dosages hormonaux et l'enfant quitte l'hôpital jusqu'à ce que soient reçus les résultats suivants :

- Créatinine 1,16 g./24 heures
- 17 OH Stéroïdes 18,5 mg./24 heures (N = 1,85 à 5,80)
- 17 Céto Stéroïdes 23,5 mg./24 heures (N = 1,60 à 6,20)

dont : DHA 4
Androstérone + Etiocholanolone 17
17 C.S. 11 oxy 3
GUT (Gonadotrophines urinaires totales) 3 U.S.
01 + 02 (oestrone + Oestradiol) 180 µg./24 heures
03 (oestriol) 160 µg./24 heures

taux de 3e mois de grossesse :

PG (Pregnandiol) traces
PGT (Pregnanetriol) 1,9 mg./24 heures
Prégnénetriol 2,2 mg./24 heures

- L'examen clinique révèle alors une masse de l'hypochondre gauche, rénittente, indolore, donnant le contact lombaire, dont la limite inférieure est palpée sur la ligne ombilic - crête iliaque.

- Une nouvelle U.I.V. avec tomographies montre :

"- couché : gros rein gauche ; déplacé en dehors, aplati ; désorientation des calices, injectés isolément, dont les pieds ne sont pas visibles non plus que le bassinet.

- Debout : calices et bassinet sont visibles.

Ce fait évoque une compression extrinsèque, sûrement rétro-péritonéale, s'exerçant en position couchée".

- Le compte rendu initial de l'artériographie est le suivant : "absence d'image vasculaire ou avasculaire anormale. Cependant l'artère splénique est constamment refoulée vers le haut et l'artère rénale supérieure gauche est constamment

amputée à quelques centimètres de son origine". Cet examen sera revu ultérieurement et le commentaire précisera : "les différences de tonalité au niveau de la rate sont dues à la masse qui se trouve en avant. Les artères pancréatiques sont déplacées vers la droite. Il existe un petit peloton vasculaire entre L_2 et L_3. Conclusion : volumineuse masse kystique en avant du rein gauche qui n'est ni la rate ni le rein, qui est probablement rétro-péritonéale à développement antérieur".

- Scintigraphie splénique "augmentation de volume ; diminution de la fixation au niveau du pôle supérieur".

- Caryotype normal X Y.

Une deuxième série de dosages hormonaux donne les résultats suivants :

1 - dosages statiques urinaires

17 CH stéroïdes	26,5 mg./24 heures
17 céto stéroïdes	26 mg./24 heures
dont D H A	8,5
A + E	17
17 C S 11 oxy	4,5
Prolans B (H.C.G.)	86 u.i./24 heures

2 - Dosages plasmatiques

Cortisol	6,8 µg./100 ml.
Testostérone	80 ng./100 ml.
O_1	50 ng./100 ml.
O_2	44 ng./100 ml.

3 - Epreuve de freination : 5 jours de Dectancyl à la dose de 1,5 mg./jour (1) puis 4 jours à 3 mg./jour (2).

- Urines	(1)	(2)
17 OH	25 mg./24 heures	26
17 CS	31 mg./24 heures	35
D.H.A	10 mg./24 heures	9
A + E	24 mg./24 heures	23
17 C.S. 11 oxy	3 mg./24 heures	3,5
$O_1 + O_2$	340 µg./24 heures	650
O_3	480 µg./24 heures	845
P.G.	3 mg./24 heures	4
P.G.T.	3 mg./24 heures	4,8
Prégnènetriol	3,8 mg./24 heures	2,9

- Plasma

Cortisol	5,6 µg./100 ml.
Testostérone	45 ng./100 ml.
O_1	44,6 ng. /100 ml.
O_2	18 ng. /100 ml.

(Un tableau réunit en fin d'observation l'ensemble des dosages hormonaux).

Muni de ces éléments, Marc B... est alors adressé dans un service spécialisé où sont précisés les points suivants :

1 - Cliniquement :

enfant de 12 ans 10/12, en bon état général dont la morphologie globale s'accorderait avec une hyalinose péritubulaire.

- taille : 160 cm. + 8 % aux abaques de Scholler
  poids : 45 kg. - 5 %
  âge statural 15 ans 4/12
  âge osseux entre 13 ans 6/12 et 14 ans.

- Signes endocriniens :

gynécomastie bilatérale S_3, de consistance normale, sans graisse ; diamètre à la base 10 cm. ; aréole modérément pigmentée ; pas d'hypertrophie des tubercules de Montgoméry.

pilosité pubienne P_3 triangulaire.
Pilosité axillaire A_2.
Verge petite : 6 cm. ; scrotum de type adulte.
Testicules petits 22 x 13, ne présentant pas de tuméfaction ; épididyme très développée.

- Examen abdominal : masse ferme occupant tout entier l'hypochondre gauche jusqu'en-dessous de l'ombilic, immédiatement sous la paroi antérieure, dont le contour évoquerait une grosse rate, mais qui n'en a pas le bord crénelé, bien palpable en arrière dans l'angle costo-lombaire sur 3 ou 4 cm. où elle donne un contact très net. Les muscles lombaires gauches saillent un peu. La palpation est indolore. Il

n'existe pas de modification pariétale ni de circulation veineuse anormale. Cette masse peut être interprêtée comme une tumeur ou un hématome ou l'association des deux.

- Enfin il n'existe pas de signes d'hypercorticisme.

2 - Examens complémentaires :

- U.I.V. avec profils "étalement, refoulement, compression vers l'arrière de l'ensemble des cavités rénales qui en dehors de l'aspect d'agrandissement qu'elles présentent n'ont pas d'altération intrinsèque".

- Transit digestif : "estomac refoulé vers l'avant et la ligne médiane ; refoulement et ouverture de l'angle colique gauche, le transverse étant refoulé vers la ligne médiane et le côlon descendant latéralement. En conclusion, très importante masse de l'hypochondre gauche refoulant le rein en arrière, l'estomac en avant et écartelant les deux branches de l'angle colique gauche".

- Echographie : "volumineuse masse tumorale au niveau du flanc gauche, vraisemblablement de nature parenchymateuse et non liquidienne ; cependant il paraît exister tout autour une mince bande libre d'écho, et qui fait songer à la possibilité d'un épanchement liquidien".

Le 21.3.1972, Marc B... est confié au chirurgien :

"... - découverte de la tumeur : il s'agit d'une tumeur volumineuse de la taille d'une tête d'enfant, arrondie, plutôt rénittente pour sa portion inférieure mais comportant des nodules très durs, presque calcifiés dans sa portion supérieure. Elle est développée dans la rate en dehors, l'estomac et l'angle colique gauche en haut et en avant, et le rein en arrière. Celui-ci ne sera perçu qu'à la fin de la dissection.

La tumeur est parcourue par de très nombreuses veines très dilatées qui ne laissent aucun doute sur la nature maligne de cette masse.

Libération de l'angle gauche qui est abaissé sans grande difficulté et permet d'arriver à la partie moyenne de la surface de la tumeur. En bas il n'y a pas de difficultés particulières à libérer le pôle inférieur. C'est essentiellement vers la ligne médiane que l'on va rencontrer les principales difficultés : la tumeur en effet traverse la ligne médiane et surplombe l'aorte. La dissection d'avant

en arrière rencontre d'abord l'arcade colique gauche, puis la veine mésentérique inférieure, très volumineuse, puis enfin l'angle duodéno jéjunal. De très nombreuses ligatures sont nécessaires pour arriver sur ce plan.

Ensuite on aborde de très nombreuses veines volumineuses situées au pôle inférieur de la tumeur et semblant venir de la veine rénale. Celle-ci est en effet découverte après mise en place d'un lac au bord interne du rein. Elle est particulièrement grosse (près de 2 cm. de diamètre). On se demande d'ailleurs si l'absence d'injection à l'artériographie n'est pas due à l'important retour veineux et au débit particulièrement important dans la tumeur. Un lac est passé sous la veine rénale. On continue la dissection vers le haut et vers le pôle supérieur en libérant la veine splénique également très grosse au bord inférieur du pancréas qui adhérait légèrement à la tumeur. De nombreuses ligatures sont nécessaires là aussi... (suit la description de nombreuses difficultés d'ordre hémorragique en rapport avec l'hyperpression entraînée par les ligatures vasculaires).

... La libération de la tumeur est ensuite complétée sans difficultés. La tumeur étant enlevée avec le rein. On s'aperçoit alors que le rein était complètement laminé en avant par la tumeur qui lui adhérait intimement et qu'il n'était pas possible de séparer de celui-ci...

Au total : intervention très difficile surtout dans sa deuxième partie (abord de la région moyenne et supérieure de la tumeur). Hémorragie très importante de plus de 4 litres. Volumineuse tumeur surrénale adhérant au rein, pesant 1,400 kg. environ. Durée de l'intervention : 8 heures. A noter l'existence d'un prolongement tumoral supérieur et d'une effraction de la capsule de la tumeur à ce niveau avec issue de tissu tumoral dans le champ opératoire. Il est vraisemblable qu'il reste en profondeur quelques éléments tumoraux. Un clip a été laissé à ce niveau pour guider une éventuelle irradiation complémentaire".

L'étude anatomique de la tumeur a donné lieu au compte rendu suivant :

"Les trois fragments prélevés sur cette pièce opératoire et soumis à l'examen sont le siège d'une prolifération cellulaire manifeste. Celle-ci est constituée par des travées cellulaires assez épaisses séparées par de petits vaisseaux. La plupart des cellules sont arrondies, pourvues d'un noyau arrondi entouré par un

cytoplasme clair. La taille des cellules est assez régulière. Çà et là quelques foyers de nécrobiose. Près de ces derniers les cellules sont volontiers très volumineuses, pourvues d'un noyau irrégulier, bourgeonnant. L'importance pondérale de la tumeur, les anomalies cellulaires précédemment notées font craindre la possibilité d'un corticosurrénalome malin".

Il n'y a pas eu d'étude biochimique de la pièce.

Les suites opératoires sont simples, sous hydrocortisone dont la prescription sera poursuivie durant toute l'évolution à la dose de 20 à 25 mg./jour.

Le protocole thérapeutique est complété par :

1 - une radiothérapie (Co 60 - T_{80}) de l'hémiabdomen gauche : 3.000 rads en 23 jours, en 2 champs antérieur et postérieur recevant chacun 1.500 rads, 250 rads par exposition.

2 - Une chimiothérapie par Actinomycine D : 15 µg./kg./jour x 5

3 - A partir du 10 mai 1972, 6 g./m^2/jour d'op'DDD poursuivi durant toute l'évolution, bien toléré.

Pendant un an l'état de Marc B... reste satisfaisant, une fatigue est fréquemment notée et quelques épisodes de fatigabilité, ainsi que des difficultés d'ordre psychologique liées à des problèmes familiaux et peut-être à l'op'DDD. Le développement pubertaire se poursuit normalement bien que la gynécomastie n'ait pas régressé sensiblement. Le rôle de l'op'DDD est là aussi probable.

Nous résumons dans le tableau ci-dessous l'ensemble des dosages hormonaux de la période post-opératoire.

	29 3/72	4 4/72	9 5/72	27 5/72	19 6/72	27 9/72	17 2/73
17 OH mg./24 heures	5	7,5	7,5	3	3	2	
17 C.S. mg./24 heures	2,8	4,5	1,8	3,2	2,7	2,5	
Phénolstéroïdes µg./24 heures						Tr.	↗ (?)
$O_1 + O_2$ µg./24 heures			Tr.				
O_3 µg./24 heures			5				
Cortisol plasmatique µ g./100 ml.			3,8				
G.U.T. U.S.							10

Cependant fin mai 1973, soit 14 mois après l'intervention, Marc B... consulte car sont apparus : fatigue, anorexie, vomissements ; les urines sont foncées ; il existe un décalage thermique ; et l'examen révèle un subictère et une tuméfaction visible de l'hypochondre droit. Le bilan paraclinique confirme les inquiétudes :

- V.S. 36/73 puis supérieure à 110,
- Bilirubine 40 mg.
- Transaminases glutamiques oxalo acétiques 60 m.u.i./ml.
- 17 OH 37,5 mg./24 heures
- 17 C.S. 7 mg./24 heures
- $O_1 + O_2$ 1.455 µg./24 heures
- O_3 4.940 µg./24 heures
- G.U.T. 3 u.s.

A l'urographie le rein restant est discrètement refoulé vers le bas, et la scintigraphie montre une zone hypofixiante de tout le lobe droit.

Le diagnostic de métastase hépatique ne fait pas de doute et l'abstention thérapeutique est décidée.

Marc B... est de nouveau hospitalisé le 8 août 1973 et décède le 9, 17 mois après l'intervention.

Il n'a pas été pratiqué de vérification anatomique.

DOSAGES HORMONAUX

	Période initiale				Evolution						
	1/72	2/72 FRELNATION			3/72	4/72	5/72	6/72	9/72	2/73	5/73
		Base	Dectancyl 1,5mg./j.x5	Dectancyl 3 mg/j.x4							
URINES											
17 OH mg./24 h.	18,5	26,5	25	26	5	7,5	7,5	3	2		37,5
17 CS mg./24 h.	23,5	26	31	35	2,8	4,5	1,8	2,7	2,5		7
D.H.A.	4	8,5	10	9							
A + E	17	17	24	23							
11 oxy	3	4,5	3	3,5							
Stér. µg./24 h.									Tr.		
O_1+O_2 µg./24 h.	180		340	650			Tr.				1.455
O_3 µg./24 h.	160		480	845			5				4.940
P.G. mg./24 h.	Tr.		3	4							
PGT mg./24 h.	1,9		3	4,8							
Pénétriol mg./24 h.	2,2		3,8	2,9							
GUT US Prolans U.I.	3 U.S.	86 U.I.								10 US	3 US
PLASMA											
Cort. µg./100 ml		6,8		5,6			3,5				
Test ng/100 ml		80		45							
O_1 ng /100 ml		50		44,6							
O_2 ng /100 ml		44		18							

II - REVUE DE LA LITTERATURE

Nous y avons relevé 18 publications de tumeurs cortico surrénaliennes féminisantes que nous avons résumées sous forme de tableaux.

Nous devons d'emblée faire quelques remarques :

1 - certaines observations sont relativement succinctes, particulièrement sur le plan biologique pour les plus anciennes d'entre elles.

2 - L'observation de GAUDIER (30) concerne une tumeur ovarienne développée aux dépens d'un reliquat surrénalien.

3 - L'observation de LANDAU (46) concerne un adulte de 29 ans chez qui les signes de féminisation remontent à la période pubertaire.

4 - L'étude du cas de FERRANTE (23) est en deux temps, car les éléments retirés d'un premier bilan ont été jugés insuffisants, et l'intervention n'a été décidée que sept mois plus tard.

5 - Il en est de même enfin pour le cas de HALMI (36) : dans les mois suivant une première interventionpour tumeur surrénalienne sont apparus des signes de féminisation faisant découvrir une récidive locale.

Avec celle que nous avons rapportée, c'est donc dix neuf observations que nous étudierons sur les plans clinique, biologique, radiologique, anatomique, thérapeutique et évolutif.

T A B L E A U I

ETUDE CLINIQUE DES OBSERVATIONS

ABREVIATIONS :

Gyn. : Gynécomastie
Pil. : Pilosité ; pub. : pubienne
axil. : axillaire
Féminis. : Féminisation
Virilis. : Virilisation
Cush. : Signes du syndrome de Cushing
T. abd. : Tumeur abdominale
A.S. : Age statural
A.O. : Age osseux
O.G.E. : Organes génitaux externes
a : Année ; m : mois

Sx, Px, Ax : Cotation de la gynécomastie, de la pilosité pubienne et axillaire selon les normes de Tanner

Obs.	Sexe	1er Signe					Délai	Signes au 1er examen							
		Age	Gyn.	Pil.	règles	Autres		Féminis.	Pil.	Virilis.	Cush.	T. Abd.	A.S.	A.O.	Autres
GAUDIER 1908 (30)	F.	4a.			+	T. abd.	4m.	seins lèvres	pub.			ovarien			
WALTERS 1934 (88)	F.	4a.	+	+		voix acnée	5a.	seins règles O.G.E.	pub. axil.	acnée	+		N.	12a.	
FRIEDGOOD 1938 (28)	F.	10a.			+		2a1/2			acnée ↑ clitoris	+				
KEPLER 1938 (43)	F.	18m.	0	+	+	O.G.E. acnée A.B.	5m.	lèvres	O.G.E.	clitoris ↗			38m.	6a.	
WILKINS 1948 (93)	M.	6m.	+				4a2/12	gyn.	0	prostate ↗			N.	10a	
PICARD 1952 (59)	M.	14a.				T. abd.	qq.m.	gyn.	pub. △	acnée	++	+	$14^{9}/_{12}$		polyuro polydipsie sans glycosurie
FONTAINE R. 1954 (26)	M.	3a.	+	+		A.S.	2a.	gyn.	pub.△ axil.	verge ↑			$11^{3}/_{12}$	12	
LANDAU 1954 (46)	M.	12a.	+				16a.	gyn.	pub.△ axil.	↘			japonais 168cm 62 kg		
SNAITH 1958 (76)	F.	4a.	+	+	+		10m.	seins lèvres	pub. axil.	clitoris↑ acnée			$11^{7}/_{12}$	12	
MOSIER 1961 (56)	M.	$7^{3}/_{12}$	+	Axil.		A.S.		gyn.	Axil.	Acnée voix verge muscul.			$7^{6}/_{12}$		Cryptorchidie homolatérale

PELUFFO 1962 (58)	F.	$6^{2}/_{12}$	+				6m.	seins O.G.E. métrorr.	Pub. Axil.			+	N.	12-13	Goitre
FERRANTE 1963 1) (23)	F.	21m.	+				5m.	seins O.G.E.	Pub.	Clitoris ↗			3a.	5-6a	
2)							12m.	métrorr.		→				9-10a	
BACON 1965 (5)	M.	5a.	+	+		A.S. acnée	6a.	gyn.	Pub. Axil.	verge ↗ acnée voix muscul.		+	11a.	12-13a	
FONTAINE G. 1970 (25)	M.	33m.	+				7m.	gyn.	P_3 A_1	verge ↗	0		$5^{2}/_{12}$	6a.	
HALMI 1) 1971 (36)	F.	3 à $^{4}/_{12}$		+		acnée	8m.	0		+	+	+	$5^{6}/_{12}$	$8^{10}/_{12}$	
2)							14m.	gyn. métrorr. frottis				+			
ABODOWSKY 1972 (1)	M.	6a.	+				1a.	gyn.	Pub.	Test ↑ ±			$5^{8}/_{12}$	7à7a. 10à $7^{7}/_{12}$	Pigmentation
KLIMAN 1972 (44)	M.	$6^{4}/_{12}$				A.S.	4m.	gyn.	Pub. Ax.	verge ↗ voix muscul. acnée			$8^{9}/_{12}$	8a.	T. papill. plex. Chor.
BENAILY 1972 (11)	F.	10a.		+	++		2m.	gyn. S_2	P_3			+	$9^{6}/_{12}$	11-12a	Mal. Willebrand
MARC B...	M.	12a.	+				6m.	gyn. S_3	P_3 A_2			+	$15^{4}/_{12}$	$13^{6}/_{12}$	

T A B L E A U II -

ETUDE BIOLOGIQUE DES OBSERVATIONS

ABREVIATIONS :

17 OH : 17 hydroxy stéroïdes

17 CS : 17 céto stéroïdes

D.H.A.: Déhydroépiandrostérone

A + E : Androstérone + Etiocholanolone

11 oxy: Stéroïdes oxygénés en 11

P.G. : Pregnandiol

P.G.T.: Pregnanétriol

Pène T: Prégnénétriol

Oe : Oestrogènes totaux O_1 : Oestrone
O_2 : Oestradiol
O_3 : Oestriol

G.U.T.: Gonadotrophines urinaires totales

Cortis : Cortisol

Aldo : Aldostérone

Testo : Testostérone

B I O L O G I E

Obs.	URINES															PLASMA				
	17OH mg/ 24h.	17 CS mg/ 24h.	D.H.A.	A+E	11oxy	P.G. mg/ 24h.	PGT mg/ 24h.	Pène T mg/ 24h.	Oe µg/24h	O_1 µg/ 24h.	O_2 µg/ 24h.	O_3 µg/ 24h.	GUT	Cortis mg/ 24h.	Aldost. µg/ 24h.	Cortis µg/ 100	Tests ng/ 100	O_1 ng/ 100	O_2 ng/ 100	
GAUDIER 1908 (30)																				
WALTERS 1934 (88)																				
FRIEDGOO D. 1938 (28)		Androg. 842 UI N1à10																		
KEPLER 1938 (43)									-				-							
WILKINS 1948 (93)		4,1 N <1				0			5 UR. taux adulte				6,5 US							
PICARD 1952 (59)		39			26	49,5			160UR 805 µg GBS62	275										
FONTAINE R. 1954 (26)		5,1			0,66				40 µg				5US							
LANDAU 1954 (46)	0,94	25	15 N <13			1,92			x 5	86	15	57								
SNAITH 1958 (76)	6,7	20,7	⇗⇗	↑	11céto étioch		0		31,4 18,5 20,6	10,3 10,3 12,1	5,1 3,8 3,4	16 4,4 5,1						Oc. 1,6	totaux	
MOSIER 1961 (56)	5	9,1				0,7				2	2	0	<5US							

PELUFFO 1962 (58)	2,5	24-40			0,7			15-30 phase lutéale				< 2UR	E= 0,32						
FERRANTE 1963 1) (23)	1,38	9,1						18 µg.				-							
2)	7	48,3				0		54 µg.				-							
BACON 1965 (5)	2,4	28 à 53	16 à = 26	29 à 56%				20 UR				6 US							
FONTAINE G. 1970 (25)	0,95	30,3	50 = 94%	5,5	2,3	Tr.	Tr.	10 µg.	2,56	3,42	7,88				2,6 N 18 ± 3				
HAIMI 1971 1) (36)	20,8	765	371																
2)	20	300	50%																
ABODOWSKY 1972 (1)	2	1,4						30 à 520 µg.				0							
KLIMAN 1972 (44)	0,6	124 Test 1,36 µg									LH 1,8 mui/ml = FSH 2,2 mui/ml =			↘ N	8,7	50			17OH Prog =0,6 µg.%
BENAILY 1972 (11)	11,9	8,7	1,3		1,65		1,60	17,4						1,74	21	27			
MARC B...	18,5	23,5	4	17	3	Tr.	1,9	2,2	180		160	3 US Prol. B 86 UI			6,8	80	50	44	

T A B L E A U III

ETUDE RADIOLOGIQUE DES OBSERVATIONS

ABREVIATIONS :

ASP : Radio d'abdomen sans préparation

UIV : Urographie intraveineuse

RPP : Rétropneumo péritoine

Nle : Normale

T : Tumeur

TGD : Transit gastro duodénal

VCI : Veine cave inférieure

oOo

RADIOLOGIE

Obs.	Côté	A.S.P.	U.I.V.	R.P.P.	Artério	Autres
GAUDIER 1908 (30)						
WALTERS 1934 (88)	G.		Nle.			
FRIEDGOOD 1938 (28)						
KEPLER 1938 (43)	G.		Nle.			
WILKINS 1948 (93)	D.	Calcifications	Rein double à D. Uretère bifide			
PICARD 1952 (59)	G.					
FONTAINE R. 1954 (26)	G.		Tumeur nette			
LANDAU 1954 (46)	G.	Calcifications	Tumeur volumineuse			
SNAITH 1958 (76)	D.			↗ Volume		
MOSIER 1961 (56)	G.		Nle.	Tumeur		

PELUFFO 1962 (58)			↑	↑		
FERRANTE 1963 1) (23	G.			Mauvaise visualisation		
2)				T. visible		
BACON 1965 (5)	G.	Calcifications	Rein déplacé			
FONTAINE G. 1970 (25)	D.		↑ Abaissement ; aplatissement	↑ ; Masse visible		
HALMI 1971 (36) 1)	D.		Tumeur			
2)						
ABODOWSKY 1972 (1)	D.		Nle.	Nle.		T.G.D. Nl.
KLIMAN 1972 (44)	D.	Abs. Calcific.	Abaissement grand axe horizontalisé			Scinti : Hép. Splé. Még. Compression Hépatique
BENAILY 1972 (11)	D.	Calcific.	Refoulement VCI, uretère abaissement rein ombre T 12 cm.		T..vascul. 20 cm	
MARC B...	G.	Anormale contexte traumat.	Déplacement rein		Anomalies vascul.	T.G.D. : refoulement gastrique colique Echographie +

T A B L E A U IV

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DES OBSERVATIONS

ABREVIATIONS

Dimens.	: Dimensions
Coul.	: Couleur
Consist.	: Consistance
Caps.	: Capsule ; adhér. : adhérente
Hémorr.	: Hémorragie
Fascicul.	: Ressemble à la zone fasciculée
Vasc.	: Vascularisation
Cyto.	: Cytoplasme
Adén.	: Adénome
Carc.	: Carcinome
Méta	: Métastase
Chromat.	: Chromatine
Capil. Sinus.	: Capillaires sinusoïdes

oOo

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Obs.	MACROSCOPIE					MICROSCOPIE				
	Dimens.	Coul.	Consist.	Caps.	hémorr. nécrose	Organisation tissulaire	Cellules	Noyaux	Mitoses	Conclusion
GAUDIER 1908 (30)	7,5/5,5	ocre	dure	+		vascularis. glandulaire fascicul.	polymorphes cyto. réticulé vacuoles lipid.			
WALTERS 1934 (88)	6/4/2			+						Adén.
FRIEDGOOD 1938 (28)										
KEPLER 1938 (43)	45 g.	brun violet		+						Adén.
WILKINS 1948 (93)	olive 3 nodules	brun		+	Calcific		Gdes. polymorphes cyto granul. éosino non vacuol. type embryonnaire	Prfs. énormes hyperchromes	0	Adén.
PICARD 1952 (59)	Enorme, inextirp. ⟶ Biopsie Méta. hépat. id.						cyto prfs. spongieuse	Nus, énormes très nucléolés chromat. fine		Carc.
FONTAINE R. 1954 (26)	26 g.		molle	+ intacte		± d'i. surrén. capillaires++ envahis	Polymorphes ++ monstruosités	monstruosités		Carc.
LANDAU 1954 (46)	210 g.	bigar.		+	Nécrose Calcif. Oossif.	en travées capill. sinus	Gdes. polyédriques qq. géantes, acido, granul, spumeux,	qq. doubles pluri nucléolés chromat. grossière	très rares	Adén.
SNAITH 1958 (76)	10 g.			+						Pas de S. de malignité
MOSIER 1961 (56)	2 cm.	brun orang.		+		lobulé	Gdes, vacuoles lipid.	Gros, vésiculeux qq. anomalies		Adén.

PELUFFO (58)	1.000 g.			+ adhér. envahie vasc.			Polymorphes géantes	Atypies		
FERRANTE 1963 (23) 1)										
2)		brune	molle	+ adhér.	hémorr.	± d'i. surrén désordonné vascular ++	Gdes, cyto vacuolé, spumeux qq. lymphos - atypies	Chromatine grossière atypies		
BACON 1965 (5)	205 g.	brun jaune		+	nécrose	aspect surrén vasc. sinus. envahie	Monomorphe cytopl. granuleux, éosino. vacuoles lipid.	Chromatine grossière	±	Carc.
FONTAINE G. 1970 (25)	60 g.	violet	molle	+		compacte vascular. ++	Monomorphes petites, éosino, non granul. spongiocytes	Anomalies	+ anormales	Réserves
HALMI 1971 (36) 1)	1.150 g.			+ adhér.			Grosses polyédriques	Enormes, polymorphes	±	
2)	2.250 g.						id.	id.		
ABODOWSKY 1972 (1)				+ Adhér. envahis.						Carr.
KLIMAN 1972 (44)	250 g.	vaisseaux	envahis	+ Adhér. envahis.	nécrose calcif.		Polygonales polymorphisme basophilie	Hyperchromes	++ anorm.	Carc.
BENAILY 1972 (11)	1.275 g.			0	nécrose	plages et travées	Gdes, claires	Réguliers		Réserves
MARC B...	1.400 g.		rénitt.	+ vasc. adhér. rompue	nécrose	travées vascular. prolifér.	Arrondies, prfs très grandes cyto-clair	Ronds ou irréguliers, bourgeonnants		Carc ?

T A B L E A U V

ETUDE THERAPEUTIQUE

EVOLUTION

ABREVIATIONS

Rx. : Radiothérapie

Chimio : Chimiothérapie

oOo

TRAITEMENT EVOLUTION

Obs.	Chirurgie	Complément	Guérison apparente recul	Récidive in situ	Métastase	Décès Délai post-op.
GAUDIER 1908 (30)	+					
WALTERS 1934 (88)	+		+			
FRIEDGOOD 1938 (28)	+		+			
KEPLER 1938 (43)	+		+ 3 mois			
WILKINS 1948 (93)	+		> 14 ans			
PICARD 1952 (59)	0	Rx Θ			Hépat. + pulm.	≃ 1 an
FONTAINE R. 1954 (26)	+	Rx Θ	> 16 ans			
LANDAU 1954 (46)	+				+	3 ans
SNAITH 1958 (76)	+		+			
MOSIER 1961 (56)	+		> 5 ans			

PELUFFO 19 62 (58)	+	Rx	+			
FERRANTE 1963 1) (23)						
2)	+		+			
BACON 1965 (5)	+			Tissu rétro-périton.	Pulm. vertèbr. costale	8 ans
FONTAINE G. 1970 (25)	+		2 a. 1/2			
HALMI 1971 1) (36)	+	Op'DDD			Pulm. 1 mois post. op.	
2)	+	Op'DDD		+	Pulm. hépat.	3 ans
ABODOWSKY 1972 (1)	+ Simple ↗ de volume		3 ans			
KLIMAN 1972 (44)	Décès per-op.				Pulm.	
BENAILY 1972 (11)	+ Découverte métast. hépat.	Op'DDD 8 g./j.			Hépat.	3 mois
MARC B...	+	Op'DDD Rx Θ Chimio Θ			Hépat.	16 mois

III - ETUDE CLINIQUE

A - FREQUENCE

La fréquence des tumeurs cortico-surrénaliennes de l'enfant est estimée selon les auteurs à 0,4 % à 3 % de l'ensemble des tumeurs de l'enfant.

- BIERICH en 1965 (14), sur un total de 134 cortico-surrénalomes de l'enfant, trouve la répartition suivante :

	Cushing	Virilis.	Cush+Vir.	Cush+Fém.	Vir.+Fem.
G. : 40	3	27	9	1	0
F. : 94	3	49	37	0	5

- La revue récente de VAGUE (83) chez les sujets de sexe masculin, comporte 6 cas de l'enfant.

- Nous en rapportons 19 cas dans les deux sexes.

- C'est dire la grande rareté de ces tumeurs.

B - SEXE

- On sait, en ce qui concerne les cortico-surrénalomes en général, la prédominance féminine nette, proche de 70 % dans l'ensemble des observations.

Quant aux tumeurs féminisantes, les cas publiés sont trop peu nombreux pour conclure valablement. Disons seulement : sur les 6 cas de BIERICH accompagnés de féminisation, 5 étaient des filles ; sur 7 cas de WILKINS (93) 6 étaient des filles.

Dans notre série, nous relevons 9 filles et 10 garçons.

C - AGE LORS DU PREMIER SIGNE

Les tumeurs surrénaliennes avec féminisation peuvent survenir à tous les âges. Sur les 60 cas de VAGUE (83) dans le sexe masculin, le plus jeune a 5 ans, le plus âgé 66 ans, l'âge moyen est de 37 ans, 6 sont des enfants.

Parmi nos 19 cas, 3 se révèlent avant 2 ans,
8 se révèlent entre 2 et 6 ans.

D - ANTECEDENTS

Aucun antécédent significatif n'est noté le plus souvent. Dans l'observation de MOSIER (56) la mère avait présenté pendant sa grossesse une pilosité pectorale et faciale, rude et sombre, ayant nécessité le rasage quotidien, ayant persisté, plus discrète après la naissance, associée à une hypertension artérielle (mais dans le cadre d'un tableau toxémique). Les signes endocriniens sont apparus chez l'enfant à 7 ans et 3 mois.

Dans l'observation de PELUFFO (58) la tante maternelle de l'enfant avait présenté à 30 ans une tumeur ovarienne non fonctionnelle, et une cousine, une tumeur surrénalienne virilisante. Il est noté pour l'enfant lui-même une tendance à la masturbation dès le jeune âge.

E - ASSOCIATIONS

Plusieurs sont notées, aucune n'est retrouvée dans deux observations :

- PICARD (59) : syndrome polyuro polydipsique chez un enfant présentant des manifestations importantes de la série métabolique mais sans glycosurie.

- MOSIER (56) : cryptorchidie homolatérale à la tumeur. Evoquant les travaux de JOST (41) et de GREEN (33) montrant l'inhibition de la migration testiculaire chez le foetus de rat sous l'action des oestrogènes, l'auteur soulève l'hypothèse d'une anomalie qui aurait existé dès avant la naissance.

- ABODOWSKY (1) : taches pigmentaires de la face, de la muqueuse des lèvres, des joues, des fosses nasales, évoquant un syndrome de PEUTZ-JEGHERS qui fut éliminé. L'auteur et VAGUE (83) signalent que dans 10 % des cas on note une pigmentation cutanée au cours des cortico-surrénalomes.

- KLIMAN (44) : hémianopsie homonyme gauche en rapport avec une tumeur papillaire d'un plexus choroïde de faible malignité.

- PELUFFO (58) : goitre diffus.

- BENAILY (11) : maladie de WILLEBRAND.

- WILKINS (93) enfin : l'enfant était porteur du côté de la tumeur d'un rein double avec uretère bifide.

F - LES PREMIERS SIGNES CLINIQUES

C'est l'apparition d'une tuméfaction mammaire qui attire l'attention 12 fois.

Une pilosité pubienne lui est associée 4 fois, isolée 1 fois, accompagnée une fois d'un développement des organes génitaux, et 3 fois de métrorragies.

C'est un saignement génital chez 5 fillettes sur 9, associé 1 fois à la gynécomastie, 3 fois à la pilosité.

Dans un cas enfin, c'est une tumeur abdominale douloureuse sans manifestations endocriniennes.

Plusieurs auteurs rapportent que la famille avait noté une accélération de la croissance.

G - DELAI ENTRE LE PREMIER SIGNE ET LA CONSULTATION AYANT PRELUDE AU DIAGNOSTIC

Il est le plus souvent de quelques mois, mais parfois plus long, de plusieurs années. Au maximum il atteint 16 ans dans le cas de LANDAU (46) : une gynécomastie est apparue à l'âge de 12 ans avec les premiers signes pubertaires qui sont restés insuffisants, et c'est finalement pour défaut de virilisation avec gynécomastie qu'a eu lieu la consultation à l'âge de 28 ans.

H - LES SIGNES CLINIQUES AU PREMIER EXAMEN

1 - Le syndrome endocrinien

a - Le développement des seins

- On le retrouve dans 17 observations. Il n'est pas mentionné dans celle de KEPLER (43) datée de 1938, relative à une fillette de 23 mois présentant des saignements génitaux mais dont les urines, analysées selon la méthode de FRANK, ne contiennent pas d'oestrogènes ; ni dans celle, succincte, de FRIEDGOOD (28) concernant une fillette de 10 ans présentant, dans un syndrome métabolique prédominant, des règles depuis 2 ans 1/2, et chez qui les oestrogènes n'ont pas été dosés.

Il est signalé comme le premier signe dans 12 cas. En fait il est probable qu'il est plus souvent présent, mais au deuxième plan : ainsi dans l'observation rapportée par BENAILY (11) l'attention n'est attirée que par des métrorragies abondantes, mais deux mois plus tard, l'examen révèle un développement important S_2.

Dans un cas (HALMI, 36) il n'apparaît que plusieurs mois après exérèse d'une tumeur virilisante, lors d'une rechute locale envahissant le foie.

- D'une manière générale, le développement des seins est très variable, d'une simple saillie de l'aréole rappelant le début de la puberté, à des glandes plus volumineuses de fille en fin de puberté, d'un diamètre de dix centimètres à la base, ou côté S_3 selon l'échelle de TANNER comme c'est le cas pour MARC B... L'intensité de la pigmentation, l'évidence de tubercules de Montgoméry ou de cercle veineux de HALLER sont variables.

Jamais signalée ici, une sensibilité a parfois été relevée chez l'adulte. De même, deux cas de galactorrhée sont connus chez l'adulte (WEBER et ZUM BUSH ; LISSER ; cités par VAGUE 83).

Si quelques auteurs constatent une consistance glandulaire, les trois biopsies effectuées dans cette série montrent une hyperplasie de l'épithélium canaliculaire et/ou du tissu conjonctif, avec réaction hyaline plus ou moins importante, sans parenchyme glandulaire proprement dit (FONTAINE R., 26 ; LANDAU, 46 ; WILKINS, 93). On sait en effet que les oestrogènes entraînent le développement des canaux galactophores, alors que le développement acineux est le fait d'une synergie oestro-progestative. Il faut sans doute de plus, faire intervenir un facteur réceptivité propre du tissu mammaire, comme c'est le cas dans les gynécomasties pubertaires, de l'adolescent, où domine également histologiquement un stroma fibreux péricanalaire. Dans l'observation de FONTAINE R. (26) d'ailleurs, la gynécomastie, qui avait régressé après l'ablation de la tumeur, a récidivé dix ans plus tard lors de la puberté. A l'inverse, on connaît des cas de tumeurs surrénaliennes sans aucun signe de féminisation clinique, où cependant les dosages d'oestrogènes sont modérément élevés (CAHILL, cité par FONTAINE G., 25 ; BENAILY, cas n° 30, 11).

b - La pilosité

Ici encore elle est variable. Si chez l'adulte ses modifications sont très discrètes, bien sûr son apparition chez un enfant est un élément d'alarme important.

Les poils pubiens sont présents dans toutes les observations sauf celle de MOSIER (56) où existe cependant une pilosité axillaire, éparse, mais longue, brune, rugueuse.

L'importance de la pilosité pubienne est généralement qualifiée de manière imprécise, sauf dans trois observations où elle est quotée selon les normes de TANNER : les 3 fois elle est importante : P3. Quand la forme est spécifiée, elle est triangulaire.

La pilosité axillaire existe 12 fois. D'autres localisations sont possibles : barbe, moustache, voire hypertrichose plus diffuse.

Il faut faire ici deux remarques :

α- l'apparition d'une pilosité participe à la fois de la féminisation et de la virilisation. En effet (VAGUE, 84) :

- Les androgènes surrénaux n'entraînent que l'apparition d'un peu de duvet pubo axillaire. Si leur action est complétée par celle de l'oestradiol, c'est une pilosité plus fournie, mais un peu moins que la normale féminine qui est engendrée. La pilosité de type féminin complète nécessite en outre l'action de doses

faibles de testostérone telles qu'en fournit l'ovaire. Le sexe génétique ne détermine pas la sensibilité des récepteurs, mais le capital génétique intervient dans le degré de cette sensibilité.

β - Une pilosité pubienne peut survenir dès le jeune âge, décrite par WILKINS sous le nom de prématurée Pubarche. Plus fréquente chez les filles cette anomalie est parfaitement isolée, hormis parfois une augmentation modérée du taux des 17 cétostéroïdes, et le reste jusqu'à la puberté qui sera normale.

c - Les organes génitaux chez la fille :

Dans tous les cas ils sont modifiés dans le sens d'une féminisation avec aspect plus ou moins pubère. Dans 4 cas seulement est signalé un aspect surajouté de virilisation avec développement disproportionné du clitoris (28, 43, 76, 23).

Les frottis vaginaux pratiqués 3 fois objectivent la stimulation oestrogénique (58, 76, 36).

Les ovaires sont infantiles.

L'utérus, normal pour l'âge à l'examen clinique, est un peu augmenté à une pelvipneumographie (58) et prolifératif à une autopsie (36).

d - Les organes génitaux chez le garçon

Chez l'adulte il existe une dévirilisation plus ou moins discrète portant essentiellement sur la diminution de la libido, l'hypotrophie testiculaire avec diminution de consistance et de sensibilité, oligo-asthéno-tératospermie, atrophie tubulaire et leydigienne, rappelant l'aspect décrit dans l'hypopituitarisme et l'oestrogénothérapie. Verge, prostate sont généralement normales.

Chez l'enfant les testicules sont toujours normaux pour l'âge ou même atrophiques (59). Une seule fois (1) ils sont signalés gros alors que la biopsie montrera une atrophie modérée. Rappelons que la palpation des testicules est un élément fondamental pour préciser l'origine haute ou périphérique d'une puberté précoce ; et qu'elle élimine en outre une tumeur intra-testiculaire ; on sait à ce propos que des reliquats surrénaliens peuvent être retrouvés le long du trajet de migration embryonnaire des gonades, tant chez le garçon que chez la fille (RICHE, 63). (Une telle formation est en cause dans le cas de GAUDIER (30).

L'aspect de la verge est variable, de très immature a franchement augmenté de volume ; de même le scrotum, infantile ou à l'inverse plissé et pigmenté.

e - Le développement somatique

Age statural et âge osseux sont le plus souvent en avance, parfois considérablement comme dans l'observation de FONTAINE R. (26) où un garçon de 5 ans présente un âge statural de 11 ans 3/12 et un âge osseux de 12 ans. Parfois au contraire il est normal au premier examen : cas d'ABODOWSKY (1) : à 7 ans : A.S. = 5 a. 8/12, A.O. = 7 ans. Remarquons cependant que dans les 7 mois suivants, l'âge osseux a progressé de 3 ans.

Il n'est donc pas possible de tirer de règle générale, d'autant qu'une avance de développement de 3 ans n'a pas la même signification chez un enfant de 18 mois et chez un de 6 ans.

Notons que les androgènes et les oestrogènes ont quant à ce secteur une action proche (VAGUE, 84) ; les oestrogènes cependant hâtent plus la fusion métaphysaire (WILKINS, 94). C'est dans le domaine de la croissance en largeur que les différences sont le plus marquées :

diminution des rapports $\frac{\text{Diam. Biacromial}}{\text{Diam. Bitrochantérien}}$ et $\frac{\text{Envergure}}{\text{taille}}$

sont le fait des oestrogènes. Dans les observations rapportées ici, seul FONTAINE G. (25) fait état d'un rapport :

$\frac{\text{Diam. biacromial}}{\text{Diam. bitrochantérien}}$ de type féminin.

f - Le développement psychologique

Plusieurs auteurs signalent un psychisme en rapport avec l'âge réel. Seule la mère de l'enfant objet de la publication de KEPLER (43) parle d'un comportement très précoce. ROUTIER (68) rapporte le cas d'un homme de 40 ans partiellement dévirilisé, homosexuel depuis l'âge de 13 ans, consultant dans le but d'obtenir un changement de sexe.

g - Manifestations de la série métabolique

Pour SNAITH (76), son observation fait exception et la majorité des cas féminins sont associés à un syndrome de Cushing évident. En fait ceci ne se vérifie pas dans cette série : sur les 9 filles considérées, 3 seulement présentent un tel syndrome (36, 88, 28).

Chez les garçons un seul est dans cette situation, dominée par une hypertension artérielle majeure sur laquelle nous reviendrons (59).

2 - L'existence d'une tumeur abdominale

Les études concernant l'adulte rapportent l'existence d'une tumeur abdominale palpable dans un cas sur 2 (1, 83) ou même deux cas sur trois (75).

Dans la série que nous rapportons, cette éventualité n'est présente que 6 fois, (59, 5, 36, 58, 11, MARC B...). Nous incluons ici MARC B... qui présentait une masse de l'hypochondre gauche atteignant l'ombilic, donnant le contact lombaire. Dans le double contexte endocrinien et traumatique, son interprétation était délicate : tumeur ou hématome organisé ? Cependant l'énorme volume de la tumeur enlevée fait à postériori supposer qu'elle était accessible à l'examen clinique.

Nous pourrions inclure aussi le cas de GAUDIER (30), où il s'agit d'une tumeur ovarienne.

Soit au total une tumeur palpable dès le premier examen entre 1 fois sur 2 et 1 fois sur 3, parfois énorme, débordant largement l'ombilic. Dans le cas de PELUFFO (58) le rein droit est palpé dans la fosse iliaque.

oOo

IV - ETUDE BIOLOGIQUE

A - OESTROGENES

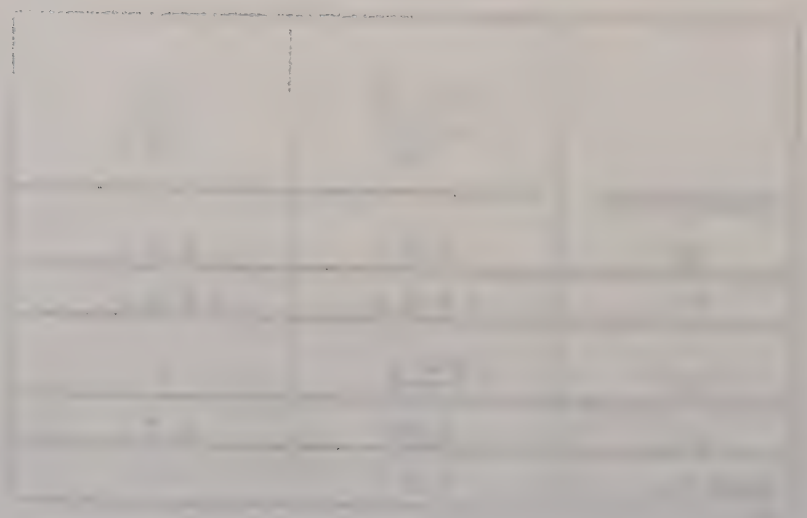
1 - Chez l'enfant le taux urinaire est normalement très faible de l'ordre de quelques µg. par 24 heures quelle que soit la méthode. Pour BULBROOK, sur 15 filles de 3 à 10 ans, ils sont indosables 14 fois et 1 fois égaux à 2,9 µg./24 heures. Chez la femme en deuxième partie de cycle : 20 UR ou 40 à 80 µg.

Si l'on excepte 4 cas antérieurs à 1940 (43, 30, 88, 28) 3 où il n'ont pas été dosés, 1 où ils sont négatifs (méthode de FRANK), les oestrogènes sont toujours éliminés en quantités très augmentées de 5 à 160 UR.

de 17 à 805 µg., et même dans le cas de MARC B... lors de la découverte de la métastase : $O_1 + O_2$ = 1.455 µg. ; O_3 = 4.940 µg., taux d'une grossesse de 2 trimestre.

Le rapport $\frac{O_1 + O_2}{O_3}$, normalement 1, peut être établi dans 5 observations. Le rapport $\frac{O_1}{O_2}$, normalement compris entre 2 et 3, peut l'être dans 4 observations.

Observation	$\frac{O_1 + O_2}{O_3}$	$\frac{O_1}{O_2}$
46	1,8	5,7
77	1 à 3,2	2 à 3,5
56	$\frac{2 + 2}{0}$	1
25	0,76	0,7
MARC B...	1,1	-



LANDAU (46) fait remarquer que le profil d'excrétion est identique à celui d'un homme recevant par jour 2 mg. d'Oestrogènes.

2 - Le dosage plasmatique n'est effectué qu'une fois (MARC B...) : O_1 = 50 ng/100 ml. ; O_2 = 44 ng/100. Les normes chez l'enfant sont encore mal établies.

3 - Les épreuves dynamiques :

- ABODOWSKY (1) : Base : 95 µ g./24 heures
  Après déxaméthasone : 65 et 86 µ g./24 heures.

- FONTAINE G. (25) : épreuve de stimulation par 40 U. intramusculaire d'A.C.T.H. retard. Epreuve de freination par 2 mg./jour pendant 5 jours de déxaméthazone.

	Base	Stimulation	Freination
Phénol St. µ g./24 heures	10	16,2	11,25
O_1 -	2,56	3,4	3,3
O_2 -	3,42	4,08	3
O_3 -	7,88	6,03	4,2

Pour ces deux auteurs il ne peut être dégagé de modifications significatives. Il n'en est pas de même dans l'observation de MARC B... L'épreuve de freination a comporté l'administration de déxaméthasone, 1,5 mg./jour pendant 5 jours (1) puis 3 mg./jour pendant 4 jours (2). Les résultats furent les suivants :

	Base	Freination (1)	(2)
Urines O_1 + O_2 µ g./24 heures	180	340	650
O_3	160	480	845
Plasma O_1 ng/100 ml.	50		44,6
O_2	44		18

Ainsi, alors que l'épreuve estnégative au niveau des autres éliminations stéroïdiennes et du cortisol plasmatique (seule la testostérone plasmatique passe de 80 à 45 ng/100 ml.), elle entraîne une augmentation considérable des éliminations d'Oestrogènes, élévation non retrouvée au niveau plasmatique. Il est souvent difficile d'interpréter ces épreuves du fait des grandes variations spontanées de la sécrétion de ces tumeurs, mais il semble que ces chiffres soient significatifs.

B - GLUCOCORTICOIDES :

1 - Rappelons que les signes cliniques de la série métabolique ne sont présents que 4 fois. Chez 1 seul de ces enfants les 17 OH stéroïdes urinaires ont été dosés (36) : ils sont élevés à 20,8 mg./24 heures, la moyenne normale pour l'âge se situant à 1,20, (40).

Parmi les autres enfants, qui ne présentent pas de signes d'hypercorticisme : 12 dosages ont été pratiqués :

- 8 sont considérés comme normaux,
- 1 est très discrètement augmenté (6,7, à 4 ans, méthode de REDDY, normale 3, 12 ± 2) (76),
- 3 le sont franchement : (23) : 7 à 21 mois, N à 3 ans : 0,5 à 1,75
  MARC (B) : 18,5 à 12 ans, N : 1,85 à 5,80
  (11) : 11,9 à 10 ans, N : 1,50 à 5,25
  soit 5 élévations des 17 OH stéroïdes sur 13 dosages.

2 - Le cortisol plasmatique a été dosé 4 fois chez des enfants indemnes de syndrome de Cushing.

- 2 fois il est normal en rapport avec la surface corporelle
- 1 fois il est bas : (Cas 25) : 2,6, méthode de DE MOOR, normale de 2 à 8 ans : 18 ± 3 µg./24 heures.
- 1 fois il est élevé au double de la normale (cas 11).

Il est impossible d'établir de corrélation avec le taux de 17 OH urinaires, aucune étude du cycle circadien n'ayant été pratiqué, dont on sait qu'il est habituellement aboli dans les tumeurs surrénaliennes.

3 - Une épreuve de stimulation 4 fois pratiquée est toujours interprêtée comme positive. Ce fait est à rapprocher de l'absence fréquente de grosses difficultés post-opératoires. Cependant ici encore, il faut tenir compte des variations spontanées possibles de la sécrétion, dont l'importance est montrée par les dosages de base itératifs.

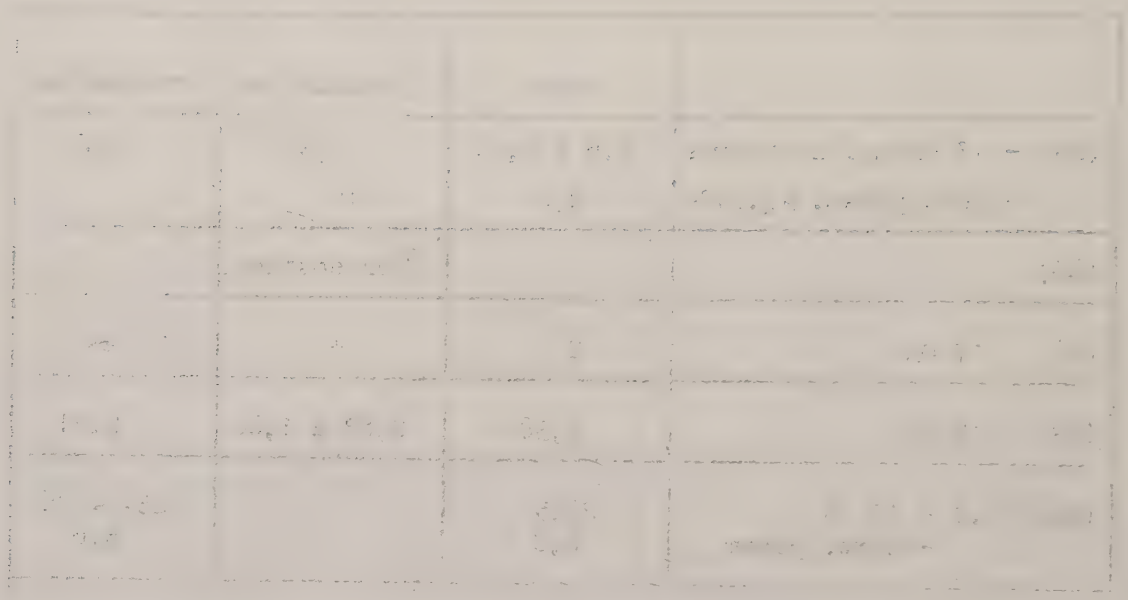
	Base	Stimulation	Freination
(25) - 17 OH mg./24 heures - Cort plasm. µg./100	0,6 à 0,95 2,6	1,3 10	0,6
(46)		↘ des éosinos.	
(1) 17 OH	2	+	3 → 4
(23) 17 OH	1,38	2,83 à 1,80	2,51
(MARC B.) - 17 OH - Cort. plasm.	26,5 6,8		25 → 26 5,6

C - LES ANDROGENES :

1 - Cliniquement nous avons noté des signes de virilisation dans la majorité des cas, le plus souvent modérés. Une augmentation des éliminations de 17 cétostéroïdes est retrouvée dans 18 cas, toujours de façon franche. Des chiffres considérables sont atteints parfois : 842 U.I. (N < 10) dans le cas de FRIEDGOOD (- 28) ; 300 mg./24 heures dans celui d'HALMI à la phase de féminisation (36) ; 124 mg./24 heures dans celui de KLIMAN (44).

Dans 1 seule observation (1) le taux est normal à 1,4 mg./24 heures à 6 ans alors que les taux d'Oestrogènes croissent progressivement de 30 à 520 µ g./24 heures.

Cependant pour PICARD (59) ces taux sont modérés comparés à ceux des tumeurs virilisantes, probablement du fait de la freination exercée par l'hyperfolliculinisme. Nous avons comparé la moyenne des chiffres rapportés par BENAILY, (11) dans 32 observations de cortico-surrénalomes avec virilisation ; à celle de nos 19 observations avec féminisation : le rapport est environ 2/1.



Pour modérée qu'elle soit cette augmentation des 17 CS est réelle et contraste avec la discrétion des signes de virilisation, qu'il faut expliquer sans doute en partie par :

α- en début d'évolution, le retard de réponse tissulaire,

β - la faible activité des produits sécrétés : toute glande soumise à haut régime libère en effet des produits intermédiaires peu actifs.

γ - l'antagonisme androgène - oestrogène. Chez l'adulte, la dévirilisation (cas 46) doit faire de plus intervenir l'inhibition pituitaire par le haut taux d'androgènes faibles et d'oestrogènes, et donc la mise au repos du testicule.

2 - Le fractionnement des 17 CS a été pratiqué par différentes méthodes dans 8 observation, 5 d'entre elles comportent une élévation du taux de déhydro-épiandrostérone (D.H.A.), fait généralement retrouvé dans les tumeurs cortico-surrénaliennes (76, 5, 25, 36, 46), élévation très modérée dans le cas de LANDAU (46) : chromogènes de PETTENKOFFER = 15 mg./24 heures ($N < 13$) ; très importante dans celui de FONTAINE G. (25) : 94 % des 17 CS ($N < 30$ %). Dans 2 cas, le taux de D.H.A. n'est pas augmenté : (11) : D.H.A. : 1,30, 17 CS = 8,7
(MARC B) : D.H.A. : 4 , 17 CS = 23,5.

Mais ici c'est la fraction androstérone + étiocholanolone qui prend le pas (17 mg.), comme dans les pubertés normales.

L'étude du fractionnement, tant des 17 CS. que des phénolstéroïdes, a un intérêt primordial sur le plan diagnostique et pour suivre l'évolution des tumeurs surrénaliennes : "l'attention doit se porter autant sur les taux relatifs des fractions composantes des stéroïdes urinaires que sur le taux total. La persistance d'un déséquilibre dans la biosynthèse des stéroïdes manifestée par une prédominance permanente d'un métabolite sur tous les autres, même avec un taux total légèrement élevé, indique que le processus néoplasique est en activité" (LOUFTI, 50).

3 - Les épreuves dynamiques :

Elles ont été pratiquées 6 fois.

	Base	Stimulation	Freination
(25) 17 CS mg./24 heures	15,2-30,3	41,4	26,2
D.H.A. -	4,51-11,18	8,41	5,88
(46) 17 CS -	22	29	
(5) -	28-53,5		-
(1) -	1,3		3,6 → 4
(23) -	9,1		18,92
(MARC B.) -	26		31 → 35
D.H.A.	8,5		10 → 9

On note que les deux épreuves de stimulation sont positives, et que les chiffres que nous possédons sur 4 épreuves de freination montrent une élévation paradoxale et même importante des 17 céto stéroïdes. Ce fait est noté par BENAILY (11) dans les tumeurs surrénaliennes en général. Faut-il le rapprocher du fait semblable noté pour les oestrogènes dans le cas de Marc B... ?

4 - La testostérone urinaire 1 fois dosée est normale. La testostérone plasmatique, 3 fois dosée (44, 11, Marc B...) est en quantité de l'ordre de celle trouvée chez la femme adulte (50 ng/100 ml.). Dans le cas que nous rapportons, le taux passe de 80 à 45 ng lors de la freination.

D - PREGNANDIOL, PREGNANETRIOL, PREGNENETRIOL

Le Prégnangiol est dosé 8 fois : 2 fois discrètement élevé, 1 fois massivement (59) à 49,5 mg./24 heures pour une normale inférieur à 6.

Le Prégnanetriol : 4 dosages, maximum 1,9 mg./24 heures.

Le Prégnénetriol : 2 dosages : 1,60 et 2,20 mg./24 heures.

MILCON et DRAFTA (55) insistent sur l'importance du dosage de ce métabolite, représentant essentiel du groupe des Δ 5-3 βOH stéroïdes, au même titre que le D.H.A., et dérivé de la 17 OH. Prégnénolone. Nous y reviendrons.

E - GONADOTROPHINES

11 dosages ont été pratiqués. 3 peuvent être considérés comme discrètement élevés à 5 ; 6 ; et 5, 6 U.S. chez de très jeunes enfants (26, 5, 93). Chez l'adulte, 7 cas d'élévation des F.S.H. ont été rapportés : il s'agit toujours de dosages biologiques. Or dans un cas de ROSE (67) le dosage biologique indiquait 100 U.S., alors que le dosage radio-immunologique était normal ; l'auteur conclut à l'existence d'une substance chorionic-like qu'il suppose sécrétée par la tumeur.

F - Aucun trouble sous la dépendance minéralocorticoïde n'a été signalé ; il en est de même chez l'adulte (83). L'aldostérone urinaire une fois dosée est normalade. Aucun dosage des produits intermédiaires de l'anabolisme de l'aldostérone n'a été pratiqué. Pourtant dans le cas de PICARD (59) une hypertension artérielle maligne a fait évoquer l'hypothèse, soit d'un improbable envahissement de la médula, soit d'une hypersécrétion de désoxycorticostérone.

HISTOCHIMIE

Il n'est ici ni de notre propos ni de notre compétence d'élucider la complexité biochimique des tumeurs corticosurrénaliennes avec sécrétion oestrogénique. Les travaux consacrés à cette étude sont nombreux ; leurs résultats, dépendant de l'orientation des recherches de l'auteur, des conditions expérimentales, et peut-être aussi de l'individualité de la tumeur à sa disposition, apparaissent comme partiels, et parfois contradictoires. Nous avons seulement cherché à les regrouper afin de les rapporter clairement.

La difficulté d'apprécier la fonction hormonale de ces tumeurs est grande, du fait de l'intercurrence des transformations périphériques ; taux de sécrétion, utilisation, métabolisme nous sont mal connus. Quelques méthodes permettent cependant d'approcher la stéroïdogénèse intra-tumorale : surtout l'étude in vitro par extraction simple ou après incubation en présence de précurseurs marqués.

Dans les 19 observations que nous étudions ici, elle fut pratiquée 2 fois : WILKINS (93) : ni androgène, ni oestrogène ne purent être extraits ; SNAITH (76) : aucun stéroïde extrait ne fut identifiable. Force a donc été de nous tourner vers la littérature concernant l'adulte.

A - LA VOIE DU CORTISOL

Nous avons dit que l'augmentation des 17 OH stéroïdes était très inconstante, de même que le cortisol plasmatique était tantôt élevé, tantôt abaissé.

- GABRILOVE (29) note le contraste entre une sécrétion basse de Cortisol (8 mg./24 heures) et élevée de 11 Désoxy cortisol (13,5 mg./24 heures) qui laisse suspecter un déficit en 11 hydroxylase. D'autres auteurs ont noté l'augmentation du T.S.H. urinaire (RAPPAPORT, 62 ; ROSE, 66 ; WEST, 91).

De très nombreux travaux tendent à la même conclusion :

ROSE (66) montre in vitro en présence de Prégnénolone marquée la faiblesse du taux de Cortisol obtenu s'opposant à des taux élevés de 11 désoxy cortisol et 11 désoxy corticostérone.

WEST (91) obtient à partir de la Progestérone et de la 17 OH Progestérone, des taux importants de 11 désoxycortisol et 11 Désoxy-corticostérone, mais très peu de Cortisol, Cortisone et Corticostérone.

De même AXELROD (4).

- A l'inverse certains auteurs moins nombreux ont constaté une augmentation de la sécrétion de Cortisol et d'autres ont obtenu cortisol et corticostérone à partir de leurs précurseurs 11 Désoxy, concluant à une activité satisfaisante de la 11 hydroxylase. Pour SHARMA (74), cette conversion se fait avec un rendement de plus de 35 %.

- ROSE propose d'expliquer cette apparente contradiction par l'augmentation générale des sécrétions de la tumeur du fait de son intense activité métabolique et de son volume.

- Notons que ce déficit en 11 hydroxylase expliquerait l'hypertension rencontrée dans quelques cas de tumeur féminisante (59, 29, 91). Rappelons cependant que nous n'avons jamais noté de trouble en rapport avec un déficit en aldostérone.

Ces mêmes travaux qui démontrent la synthèse de désoxy cortisol et désoxy corticostérone, et ceux de O'DONNEL (57) prouvent l'intégrité du système 21 hydroxylase.

B - LA VOIE DES ANDROGENES

La discordance entre la faible augmentation des 17 OH stéroïdes et celle plus forte des 17 cétostéroïdes suggère à HALMI (36) une insuffisance du complexe 3 βOH déshydrogénase + Δ 5 Isomérase dont on sait qu'il intervient dans toutes les voies de synthèse stéroïdienne sauf dans la séquence Prégnénolone ⟶ 17 OH Prégnénolone ⟶ D.H.A.

Cette hypothèse semble corroborée par les travaux de MILCOU et Denise DRAFTA (55) qui mettent en évidence l'augmentation des stéroïdes urinaires en 3 β OH-Δ 5 chez des sujets porteurs de cancers surrénaliens, et pour qui la majorité des stéroïdes en C_{19} provient du clivage des C_{21} Δ 5 stéroïdes, évitant la voie des C_{21} Δ 4.

Les résultats de ROBERTS (64) (rapportant le cas d'une tumeur sécrétant plus de 60 mg./24 heures de 17 OH Prégnénolone) et de GOLDMAN et BONGIOVANNI (31) vont dans le même sens. AXELROOL (4) montre après COHN et MULROW, HUSEBY et DOMINQUEZ, que la voie des Δ 5 stéroïdes est prépondérante dans la synthèse des androgènes et des oestrogènes. RAMON (60) arrive aux mêmes conclusions et fait de la voie des Δ 4 stéroïdes celle des minéralo-corticoïdes.

Cette hypothèse d'une insuffisance de la 3 β OH Déshydrogénase + Δ 5 Isomérase rendrait compte d'une déviation du métabolisme vers les androgènes et les Oestrogènes, mais pas de la synthèse satisfaisante de désoxy Cortisol et désoxy corticostérone dont nous avons fait mention au chapitre précédent.

C - LES OESTROGENES

- On sait qu'à partir de nombreux précurseurs, y compris l'acétate, mais surtout l'androsténédione, on peut obtenir des oestrogènes en présence de tissu surrénalien normal

En présence de tissu tumoral : O'DONNEL (57) obtient des stéroïdes 21 hydroxylés, de l'androsténédione, mais pas de phénolstéroïdes, WEST (92) échoua également.

Par contre, BAGGET (6) à partir de la Testostérone a obtenu Oestrone et 17 β Oestradiol ; VAGUE (83), des phénol stéroïdes sans potentiel oestrogénique à partir de la testostérone et de la Progestérone. Quantitativement, RAPPAPORT (62) à partir de la 14 C. testostérone retrouve 20 % de la radio-activité sous forme de phénolstéroïdes. SHARMA (73), HIGGINS (38), BIANCOLANA (13), SCOTT (72), SALHANICK (69), SIGUIER (75), BAGGET (6) obtinrent également soit des oestrogènes, soit des phénolstéroïdes non identifiables, les taux variant de 0,04 µ g. à 4 mg./g. tumeur.

SHARMA (74) note que le rapport $\frac{01}{02}$ qui était 1/5 quand la testostérone était précurseur, passa à 50/1 avec l'androsténédione. A partir de la progestérone et de la prégnénolone, il a même obtenu un métabolite phénolique hautement polaire ayant dans différents systèmes chromatographiques la mobilité de l'oestriol, sans pouvoir l'identifier formellement. On sait que la surrénale normale ne produit pas d'oestriol, à l'inverse du placenta.

D'autres dérivés oestrogéniques ont été mis en évidence in vivo : 2 méthoxy Oestrone, 16 hydroxy oestrone, 16 céto Oestradiol, 16 épi Oestriol.

La majorité des auteurs a donc prouvé l'existence d'une séquence 19-hydroxylase - enzyme d'aromatisation au sein de ces tumeurs, comme au sein de la surrénale normale, et il resterait à comparer les taux de conversion dans un protocole expérimental précis.

A l'issue de ces travaux en effet, le doute persiste sur le site de conversion androgènes → oestrogènes. On sait qu'in vivo elle peut avoir lieu à un niveau périphérique mal précisé, sans doute dans plusieurs organes :

LEACH et Col., GIVNER et Col., ont montré l'augmentation de l'oestrogénurie après administration de testostérone.

Surtout WEST (90), après injection de 100 mg./jours de testostérone à des femmes castrées et surrénalectomisées retrouve dans les urines des taux d'oestrone multipliés par 4 et d'oestradiol multipliés par 9.

LONGCOPE (49) a montré que les androgènes libres circulants étaient ainsi convertis en oestrogènes libres circulants à raison de 1 % pour l'androsténédione, 0,4 % pour la testostérone chez l'homme, 0,2 % chez la femme.

Et AXELROD (4) calcule que le taux de production d'androsténédione qu'il a constaté, soumis à 1 % d'aromatisaiton périphérique suffit à rendre compte de plus de 400 µg. d'oestrogènes urinaires/jour ; or, certaines tumeurs excrètent plusieurs grammes de C_{19} stéroïdes quotidiennement. Il est bien difficile donc de préciser l'origine exacte de ces oestrogènes, et ce ne sont que des éléments encore fragiles qui font parler de leur sécrétion intra-tumorale : in vitro, HIGGINS (38) trouve un taux de production de 4 mg./g. tumeur ; in vivo GABRILOVE relève les taux énormes de :

- 2.011 µg./24 heures d'oestradiol
- 3.499 µg./24 heures d'oestrone
- 8.562 µg./24 heures d'oestriol.

D - D'AUTRES PARTICULARITES DE CES TUMEURS ONT ETE DEMONTREES

1 - Si STEWART (77) n'avait pu isoler aucun stéroïde à partir de l'acétate marqué, MATHUR (53) a montré la synthèse de cholestérol sulfate, oestrone et oestriol à partir du même substrat. L'auteur note qu'on n'a jamais isolé de cholestérol sulfate de la surrénale normale.

2 - Du même travail il sort que le S. cholestérol est produit à partir de l'acétate sans passer par le cholestérol. D'autres travaux avaient montré l'existence d'une voie de synthèse n'impliquant pas l'hydrolyse des métabolites sulfoconjugués :

- ROBERTS (64) : S. Cholest. ⟶ S. D.H.A. ⟶ S. Androsténédiol
- CALVIN (19) : S. Prégnénolone ⟶ S. D.H.A.

Il semble ainsi que la voie préférentielle de la synthèse stéroïdienne dans les tumeurs corticosurrénaliennes féminisantes soit celle des Δ 5 stéroïdes sulfates.

3 - Enfin MATHUR constate que la D.H.A. semble provenir du cholestérol sans passer par le 5 Prégnénolone, de même pour S. D.H.A. et S.Δ 5 Prégnénolone. L'auteur rapproche cette constatation des travaux d'ARCHER (3) sur la surrénale foetale.

Une analogie avec la surrénale foetale avait déjà été notée par MILCOU (55) à propos du déficit possible en 3 β ol. déshydrogénase, en référence aux travaux de GOLDMAN et YAKOVAC (32), SCHACKLETON (70) et WHITEHOUSE (92).

Si les faits que nous avons rapportés dans ce chapitre concernent les tumeurs féminisantes, il faut noter que plusieurs d'entre eux ont également été montrés à partir de corticosurrénalomes à action dominante virilisante ou métabolique pour lesquelles il n'est pas plus possible de décrire aujourd'hui un modèle sécrétoire, pas plus qu'il n'est possible de les opposer par des caractéristiques biochimiques précises aux tumeurs féminisantes.

oOo

V - ETUDE RADIOLOGIQUE

La situation des surrénales, leur taille, l'absence de contraste naturel rendent difficile leur abord radiologique. Celui-ci est pourtant un temps essentiel. L'élaboration des moyens actuels permet dans la majorité des cas non seulement de confirmer un diagnostic plus ou moins fortement suspecté sur la clinique, et la biologie, mais encore de prévoir dans une certaine mesure les modalités de la sanction chirurgicale.

Ce chapitre n'individualise en rien les tumeurs féminisantes des autres corticosurrénalomes et nous nous limiterons à l'étude de nos 19 observations.

A - LE CLICHE D'ABDOMEN SANS PREPARATION

Une ombre anormale, une anomalie du contour rénal n'est noté que dans l'observation de Marc B..., mais le contexte traumatique en empêchait l'interprétation.

Des calcifications sont par contre notées dans 4 observations (93, 46, 5, 11).

B - L'UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE

Elle apprécie l'opacification, la forme, la situation du rein, en place ou plus ou moins refoulé vers le bas et en dehors, dévié dans l'un de ses axes (dans l'observation de KLIMAN, le rein est presque horizontal), sans oublier le trajet urétéral.

Pratiquée ici 11 fois, elle a fait suspecter ou franchement fisualiser la tumeur 6 fois (46, 5, 36, 44, 11, Marc B...). Le cas 11 est particulièrement démonstratif : rein abaissé, uretère déplacé dessinant un angle de 90° pour reprendre son trajet normal, ombre tumorale : 11 à 12 cm.

C - LE RETROPNEUMOPERITOINE

Il permet de visualiser les organes rétropéritonéaux par contraste gazeux. Deux éléments sont à considérer :

- l'image tumorale qui peut être nette : 76, 56. Dans ce deuxième cas pourtant, la tumeur ne mesurait que 2 cm.

- La mauvaise qualité du décollement, qui doit faire suspecter des adhérences en rapport avec la tumeur comme le montre l'observation 23 : l'examen initial visualisait mal la partie supéro latérale de l'ombre rénale, mal définie, sans aspect tumoral net. Sept mois plus tard : masse ronde de la taille d'une mandarine à la face antéro supérieure du rein.

5 fois pratiqué ici, le rétropneumopéritoine n'est qu'1 fois en défaut.

D - DES TOMOGRAPHIES PEUVENT ETRE ASSOCIEES A CES METHODES

La combinaison U.I.V. + R.P.P. apparaît comme une bonne technique, contributive 3 fois sur 3 (26, 58, 25).

E - L'ARTERIOGRAPHIE

Sélective ou non peut révéler deux ordres d'anomalies :

- un refoulement des vaisseaux de la région : Marc B... : "artère splénique refoulée vers le haut, artère rénale supérieure gauche amputée à quelques cm. de son origine, artères pancréatiques déplacées à droite",

- la vascularisation propre de la tumeur : observation 11 : "tumeur vascularisée par la diaphragmatique inférieure, la rénale, et une artère venant directement de l'aorte ; vascularisation anarchique ; diamètre 20 cm".

Récente, cette technique n'a été appliquée que dans 2 observations de 1972, et est appelée sans doute à contribuer de façon très efficace au diagnostic des tumeurs surrénaliennes, et peut-être à supplanter en partie le rétropneumo-péritoine, en égard aux inconvénients de celui-ci sur le plan de la tolérance.

F - D'AUTRES EXAMENS PEUVENT ETRE PRATIQUES :

- L'opacification des organes de voisinage : transit gastro-duodénal, lavement baryté, examens simples qui se sont montrés très parlants dans le cas de Marc B... : refoulement de l'estomac, ouverture de l'angle colique.

- L'opacification de la veine cave inférieure ou des veines surrénaliennes,

- ainsi que les scintigraphies : hépatique, splénique, surrénale, et l'échographie, positive dans le cas de Marc B...

G - Bien entendu le bilan doit être complété par la recherche de métastases, en particulier : radios du squelette, du thorax, scintigraphie hépatique.

Ainsi sur 17 cas où un examen radiologique a été pratiqué, il a au moins permis une suspicion dans 13 cas. Encore faut-il souligner que plusieurs observations sont anciennes et que leurs auteurs ne disposaient pas des moyens accessibles aujourd'hui. Rarement cependant les conditions anatomiques sont telles qu'elles échappent à toute investigation, comme c'est le cas dans l'observation d'ABODOWSKY (1) où même le chirurgien n'a pu déceler de masse tumorale : il existait une discrète augmentation du volume de la glande, motif de son exérèse. Seule l'anatomie pathologique a permis de confirmer le diagnostic.

oOo

VI - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Dans un seul cas aucune étude anatomique n'est rapportée. Dans l'observation de PICARD (59), la tumeur s'est avérée inextirpable et on a dû se contenter d'une biopsie.

Nous tenterons de grouper l'ensemble des résultats selon la démarche habituelle de l'examen anatomopathologique, puis de dégager les caractères essentiels, en particulier sur le plan pronostique.

A - MACROSCOPIE

1 - Côté : la prédominance gauche a été signalée (75). Ici la répartition est homogène : 9 à gauche, 10 à droite.

2 - Volume

Il est extrêmement variable. Dans le cas 1 comme nous l'avons dit le chirurgien n'a pu déceler qu'une discrète augmentation globale de la surrénale, il n'y avait pas de tumeur palpable. A l'inverse, Marc B... était porteur d'une masse énorme, de la taille d'une tête d'enfant, pesant 1.400 g.

Sur 11 poids indiqués :

- 4 sont inférieurs à 100 g.
- 4 sont compris entre 100 et 1.000 g.
- 3 sont supérieurs à 1.000 g.

3 fois les dimensions sont indiquées en centimètres, elles sont modérées.

3 - Aspect

a - La forme générale est arrondie, mais la surface peut être irrégulière, bosselée. La tumeur isolée dans le cas de WILKINS, du volume d'une olive, était composée de 3 nodules bien distincts.

b - La couleur est dans les tons bruns.

c - La consistance : molle, rénittente, fluctuante. comportant dans certains cas des noyaux indurés (Marc B...) manifestement calcifiés.

d - Un aspect vasculaire est parfois évident dès l'abord (44) : drainage par une veine de 15 mm. de diamètre, contenant un bourgeon tumoral prolongé jusqu'à la veine cave.

(Marc B...) : surface parcourue par de très nombreuses veines dilatées, drainées par une veine de 20 mm. de diamètre tributaire de la veine rénale. L'énormité de ce retour veineux pourrait expliquer la pauvreté de l'image artériographique et fait d'emblée évoquer la malignité.

e - L'existence d'une capsule solide est toujours signalée ; sauf dans le cas (11). Son adhérence aux organes voisins est fréquemment signalée, pouvant poser de gros problèmes de dissection, son infiltration est notée 2 fois.

4 - La coupe est dans les tons jaune à brun, parfois bigarrée, parcourue de trabéculations ; solide, elle peut présenter des plages d'hémorragie ou de nécrose, de calcification, voire d'ossification que seul parfois le microscope décèlera.

B - MICROSCOPIE

1 - L'agencement histologique est variable :

(25) : prolifération compacte, monomorphe
(26) : polymorphisme extrême.

Le plus souvent la structure endocrinienne est nette du fait de la disposition en ilôts, en cordons, séparés par des travées conjonctives parcourues de nombreux vaisseaux, parfois sinusoïdes (25, 26, 5), évoquant plus ou moins un cortex surrénal voire sa zone fasciculée (30). Parfois au contraire, on est loin d'une structure évocatrice, la prolifération est faite d'amas désordonnés (23).

L'envahissement capsulaire ou vasculaire doit être recherché.

2 - Les cellules :

Il est bien difficile de dégager une unité de l'ensemble des descriptions de la littérature, dont certaines sont trop succinctes pour être exploitées (1, 76, 43, 88, 28). Nous n'avons pu qu'extraire les caractères les plus fréquemment décrits.

Il s'agit de cellules de grande taille, polyédriques, comportant parfois des anomalies morphologiques, telles des cellules géantes, binucléées (46, 58).

Le cytoplasme est clair, abondant. L'éosinophilie est notée 3 fois. Parfois granuleuse, parfois spumeuse, il contient des vacuoles 4 fois (30, 23, 56, 5), 3 fois reconnues comme de nature lipidique (30, 56, 5).

WILKINS (93) rapporte la présence de nombreuses cellules contenant des granules prenant l'hématoxyline comme on en voit dans la zone prénatale des surrénales : "les cellules de cette tumeur sont identiques à celles de la zone prénatale de la surrénale dont probablement elle dérive".

3 - Les noyaux sont de taille inégale, souvent gros, à chromatine grossière, pluri nucléolés, vésiculeux, PICARD note l'existence de noyaux nus énormes, très nucléolés, à chromatine fine.

Des mitoses sont constatées, 2 fois fréquentes et anormales, et 3 fois rares.

Des anomalies cyto-nucléaires sont rapportées dans 9 observations.

Un seul auteur note la ressemblance des cellules observées avec des spongiocytes.

C - Les conclusions pronostiques sont explicites 11 fois. Dans les autres cas, même si la description paraît évocatrice, l'auteur n'a pu se prononcer.

- malignité : 5 fois (26, 5, 1, 44, Marc B...)
- bénignité : 4 fois (76, 88, 56, 43)
- réservé : 2 fois (25, 11).

Encore faut-il relever que dans le diagnostic de malignité entrent beaucoup d'arguments macroscopiques :

(26) : polymorphisme cellulaire, invasion capillaire, monstruosités cyto-nucléaires
(5) : taille ; nécrose ; envahissement vasculaire
(44) : taille ; nécrose ; envahissement capsulaire et vasculaire ; mitoses anormales.

(Marc B...) : taille ; présence de cellules très volumineuses à noyau bourgeonnant.

(1) : seule est rapportée la conclusion.

Nous envisagerons ultérieurement la corrélation entre le pronostic exprimé et l'évolution.

D - RECIDIVES ET METASTASES :

(59) : métastase hépatique : histologie semblable à la tumeur primitive.

(36) : de même pour une récidive envahissant le foie et - (5), pour la récidive rétropéritonéale, et les métastases pulmonaire, vertébrale, costale.

oOo

VII - TRAITEMENT ET EVOLUTION

A - TRAITEMENT INITIAL

1 - La chirurgie

Elle reste le moyen thérapeutique de base et ne peut être discutée qu'en cas de tumeur inextirpable ou de métastase initiale (59).

Elle est encadrée d'un traitement préventif de l'insuffisance surrénale et d'une réanimation à la demande.

La voie d'abord antérieure est généralement préférée chez l'enfant. Elle permet une bonne exploration et l'élargissement éventuel de l'exérèse.

La surrénale contro-latérale, une fois décrite comme normale, une fois discrètement atrophique, reste généralement fonctionnelle comme l'a souligné ABODOWSKY (1).

L'exérèse est de difficulté très variable, qui semble tenir à deux faits :

a - l'importance de la vascularisation (25, 44, 58), obligeant à de nombreuses ligatures et parfois à l'origine d'hémorragies importantes dont le cas le plus marquant est celui de Marc B... ; les ligatures ont entraîné une importante hyperpression avec ruptures vasculaires et hémorragie de plus de 4 litres.

b - Les adhérences aux organes de voisinage et en particulier aux vaisseaux médians, au foie, au rein : la néphrectomie peut être nécessaire (11, Marc B.). L'effraction capsulaire n'est alors pas toujours évitable.

Un seul auteur rapporte un décès per-opératoire par embolie pulmonaire.

2 - Les anticortisoliques (17)

Deux essentiellement sont utilisés

a - l'aminogluthétimide, qui agit à la racine de la chaîne de synthèse des hormones surrénaliennes, sur l'étape cholestérol —> Δ 5 Prégnénolone en

interférant avec la desmolase ; elle déprime essentiellement l'excrétion des 17 OH stéroïdes alors que, sans qu'on en connaisse d'explication satisfaisante, la cortisolémie est conservée. Ce produit est capable d'induire en quelques jours une insuffisance surrénale profonde, ce qui, ajouté à son action polyenzymatique complexe mal contrôlable, en limite l'emploi.

b - L'op'DDD, qui agit au contraire sur l'utilisation périphérique du cortisol essentiellement, mais certainement aussi au niveau surrénalien, où il entraîne parfois des nécroses hémorragiques. Il doit être utilisé aux doses maximum tolérables (52) généralement 6 g./m²/jour ; sa tolérance est souvent médiocre et les effets secondaires le plus souvent observés sont :

- nausées vomissements ; anorexie ; gastralgie,
- Rash
- troubles psychiques ; somnolence.

Il faut y ajouter la possibilité d'une gynécomastie, ce qui n'est pas sans importance pour nos malades.

Dans l'observation de HALMI (36) l'op'DDD prescrit à la dose de 1,5 à 5 g./j. un mois après l'intervention devant des métastases pulmonaires n'est peut-être pas étranger à l'apparition de la gynécomastie, bien que soient apparus concomitamment règles et oestrogénisation du frottis vaginal.

L'op'DDD a été utilisé de manière systématique en post-opératoire dans un seul cas (Marc B...) et fut bien toléré. Dans le cas (11) sa prescription a été post-opératoire, mais l'intervention avait fait découvrir une métastase hépatique.

Rappelons que les anti-cortisoliques ne sauraient être pour l'instant qu'un traitement de complément, car on s'accorde à ne pas leur attribuer d'effet cytostatique ni anti-carcinogénétique.

3 - La radiothérapie est réputée peu efficace dans les tumeurs surrénaliennes. Elle a été utilisée chez 4 enfants considérés ici (26, 59, 58, Marc B...). Le protocole n'a pas été rapporté dans les 3 premières observations.

4 - La chimiothérapie semble également peu efficace. Elle n'a été utilisée de première intention que dans le cas de Marc B... (Actinomycine D, 15 µg./kg./jour x 5).

B - EVOLUTION

Dans plusieurs des 19 observations que nous étudions, les enfants n'ont pas été revus au-delà de la période post-opératoire proche, fait qui bien sûr entâche toute conclusion que l'on voudrait tirer.

1 - Rapidement après l'intervention, on assiste à un retour vers la normale des éliminations hormonales.

	17 CS mg./24 heures	O_1 O_2 O_3 µg./24 heures
MOSIER (56)	Pré-opératoire 9,1 Post-opératoire 0,9	2 2 0 non dosables
SNAITH (76)	Pré-opératoire 17,5 Post-opératoire 2,5	12,1 3,4 5,1 0 0 <1
PICARD (59)	Pré-opératoire 30,3 Post-opératoire 2,3	2,56 3,42 7,88 1,2 1,5 2
LANDAU (46)	Pré-opératoire 25,3 Post-opératoire 8	86 15 57 9 10 13

L'étude biologique est le meilleur élément de surveillance. Rappelons que pour LOUFTI (50), le fractionnement a autant d'importance que les dosages globaux.

Les anomalies cliniques sont au contraire beaucoup plus durables.

La gynécomastie diminue très lentement de volume. Dans l'observation de BACON (5) les seins ont presque complètement disparu en 4 ans. Nous avons dit que l'op'DDD pouvait masquer cette régression (Marc B...).

La pilosité diminue également partiellement.

Les organes génitaux cessent leur développement.

La croissance staturale est ralentie : dans le cas de FONTAINE G. (25) la taille était de + 16 % avant l'intervention, et à + 10 % deux ans 1/2 plus tard.

Dans celle de BACON (5) : 97e percentile avant ; 50e percentile sept ans plus tard. De même l'âge osseux cesse sa progression : WILKINS (93) :

- à 4 ans 8/12 : A.O. = 10 ans
- à 8 ans 9/12 : A.O. = 9 ans 6/12.

2 - Mais cette évolution immédiate favorable n'est pas toujours durable.

Une récidive locale est survenue 2 fois (5 ; 36).

Des métastases sont présentes dans 7 observations (59, 46, 5, 36, 44, 11, Marc B...). Pour le cas de LANDAU (46) l'évolution lointaine est rapportée par VAGUE (83) qui précise seulement l'apparition de métastases. Dans les 6 autres cas :

- 4 métastases hépatiques
- 4 métastases pulmonaires
- 1 métastase osseuse.

Dans ces 7 observations, hormis le cas 44 où le décès a été per-opératoire, la mort est survenue dans un délai post-opératoire de 3 mois (11 : la métastase a été découverte par le chirurgien) à 8 ans (5).

Dans 3 observations les circonstances de découverte sont 2 fois cliniques et 1 fois biologiques et interviennent après une latence de 8 ans, 1 mois et 14 mois.

Pour Marc B... la surveillance clinique, radiologique biologique est rassurante pendant 14 mois, le dernier bilan ayant lieu en février 1973. C'est en 3 mois que la situation se modifie totalement puisqu'en mai 1973 existent des manifestations cliniques hépatiques, une tumeur de l'hypochondre droit, des 17 OH stéroïdes à 37,5, 17 cétostéroïdes à 7, des oestrogènes à un taux considérable :

- $O_1 + O_2$ 1.455 µg./24 heures
- O_3 4.940 µg./24 heures

soit 20 fois supérieurs à ceux trouvés lors de la tumeur originelle pourtant très volumineuse.

L'attitude devant cette évolution défavorable est variable dans les cas rapportés :

(5) : chimiothérapie par Méthotrexate, Chlorambucil,
Actinomycine D, pendant plusieurs semaines, sans effet,
Op'DDD prescrit pendant 4 semaines, n'entraînant qu'une diminution transitoire des 17 CS urinaires

(36) : l'Op'DDD, 1,5 à 5 g./jour, dose modulée en fonction de la tolérance qui fut mauvaise, a entraîné une diminution radiologique de la métastase pulmonaire. Dans la 2e année suivante est pratiquée une hémihépatectomie pour récidive locale envahissant le foie, qui normalise une nouvelle fois la situation, l'enfant restant sous Op'DDD. 4 mois plus tard apparaît une nouvelle récidive locale et des métastases pulmonaires.

(11) : Op'DDD : 2 à 8 g./jour. Un mois plus tard, une masse abdominale est palpable.

(Marc B...) ; abstention.

Au total, hormis le décès per-opératoire, la mort est survenue dans un délai de 3 mois à 8 ans après l'intervention.

3 - Dans les autres observations, l'évolution a semblé favorable. Cependant 5 d'entres elles ne précisent pas de délai ou se limitent à la période post-opératoire proche (76, 58, 23, 88, 28). Dans l'observation (43), le délai d'observation n'excède pas 3 mois. Restent donc 5 observations où l'on peut parler de guérison apparente dans un délai de 2 ans 1/2 à 16 ans.

Pour les 11 cas où l'évolution peut être ainsi valablement déterminée, nous avons tenté de réunir les éléments susceptibles d'intervenir dans le pronostic (voir tableau : le signe X indique qa le taux est multiplié par un facteur ≤ 5 ; XX, par un facteur 5 à 10 ; XXX, par un facteur > 10).

Délai pré-opératoire	$<$ 1 an	5 cas, 4 décès
	$>$ 1 an	5 cas, 2 décès
17 C.S.	x 5	6 cas, 2 décès
	x 10	3 cas, 2 décès
	x $>$ 10	2 cas, 2 décès.

Obs.	Délai pré-opératoire	17 C.S.	Oc	Anapath.	Th. initial	Evolution
93	4 a.	x	x		Chir.	Guéris.
59	qq. m.	xx	xx		R x	†
26	2 a.	x	xx	Carc.	Chir. + Rx	Guéris.
46	16 a.	x	xx		Chir.	†
56		x	x	Adén.	Chir.	Guéris.
5	6 a.	xxx	xx	Carc.	Chir.	†
25	qq. m.	xx	x	?	Chir.	Guéris.
36	qq. m.	xxx			Chir. + Op'DDD	†
1	1 a.	N.	xxx	Carc.	Chir.	Guéris.
11	qq. m.	x	xxx	?	Chir. + Op'DDD	†
Marc B...	qq. m.	xx	xxx	Carc.	Chir. + Rx + chimio + Op'DDD	†

Oestrogènes : x 5 4 cas 1 décès

x 10 3 cas 2 décès

x $\geq$ 10 3 cas 2 décès

Anatomie pathologique : Adénome 1 cas 1 guérison

Carcinome 4 cas 2 décès

Traitement : chirurgie seule 6 cas 2 décès

Chir. + Op'DDD 2 cas 2 décès,

dont : 1 métastase découverte à l'intervention

1 exérèse incomplète et effraction capsulaire.

Bien sûr, il n'est pas possible de tirer de conclusion d'une telle tentative compte tenu du petit nombre de cas considéré et du manque de recul, quant aux cas dits guéris.

oOo

C O N C L U S I O N S

Une nouvelle observation de tumeur corticosurrénalienne féminisante faite chez un enfant de 12 ans nous a paru digne d'être rapportée en raison de la grande rareté des cas connus.

A cette occasion nous avons colligé 18 cas publiés concernant l'enfant, dans l'espoir de contribuer à la connaissance de cette affection.

1 - C'est un développement des caractères sexuels, souvent à un âge très jeune, qui attire l'attention dans la grande majorité des cas : pseudo puberté isosexuelle chez la fille, apparition d'une pilosité et développement des seins chez le garçon. Cette gynécomastie représente la grande particularité du tableau clinique (17 fois sur 19) ; il faut y adjoindre l'avance staturale et surtout de l'âge osseux qui est considérable.

Cependant ce syndrome est rarement isolé et s'associe 3 fois sur 4 à des signes de virilisation et moins fréquemment (1 fois sur 4) à des manifestations de la série métabolique. Le dernier élément clinique important est l'existence dans au moins 1/3 des cas d'une tumeur abdominale palpable dès le premier examen.

2 - Sur le plan biologique, l'élimination des 17 hydroxystéroïde est modérément augmentée dans 1/3 des cas et semble répondre aux épreuves de stimulation qui doivent être interprêtées avec prudence. Au contraire les 17 cétostéroïdes sont presque toujours augmentés, mais de façon moins massive que dans les tumeurs virilisantes. Comme dans celles-ci cependant, les techniques de fractionnement objectivent en règle une perturbation au profit de la D.H.A. Les oestrogènes excrétés en quantités parfois considérables individualisent le tableau biochimique.

Sans prétendre tirer de conclusion en ce domaine complexe et partiellement étudié, nous nous sommes fait l'écho de différents travaux biochimiques portant sur des tumeurs à potentiel oestrogénique.

3 - Le diagnostic est en règle posé à l'issue des étapes clinique et biologique. Le bilan radiologique le confirme le plus souvent en localisant la tumeur. Les méthodes simples : abdomen sans préparation, opacification des organes de voisinage, ne doivent pas être négligées. L'urographie intraveineuse, le rétropneumopéritoine et surtout la combinaison des deux, apportent dans bien des cas des éléments importants. Dans les observations les plus récentes cependant le rétropneumopéritoine semble moins utilisé au profit des techniques artériographiques.

Les méthodes isotopiques et l'échographie ont également leur intérêt.

4 - Une particularité essentielle de ces tumeurs réside dans les incertitudes de l'examen anatomopathologique. Beaucoup d'auteurs n'ont pu porter de pronostic. Dans les autres cas celui-ci est fréquemment établi d'après des éléments macroscopiques et quoiqu'il en soit reste soumis au verdict évolutif.

5 - La chirurgie reste la base du traitement, et pose fréquemment de délicats problèmes inhérents aux adhérences et à la vascularisation de la tumeur. Les autres méthodes ont rarement été utilisées en première intention, et leur efficacité est très douteuse, hormis peut-être les anti-cortisoliques de synthèse dont on peut espérer, dans l'état actuel, une stabilisation transitoire.

L'évolution reste dominée par l'apparition de la récidive locale ou des métastases, survenues 6 fois sur les 11 observations où le malade a pu être suivi pendant une période prolongée. Quant aux cas de guérison, la possibilité de métastases apparues à 8 ans de distance dans une observation doit rendre prudent sur son affirmation, et le temps reste l'élément qui affirmera la nature de la tumeur.

oOo

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABODOWSKY (M.), MAIRA (J.). -

Tumor feminizante de la supra rénal.
Revista Chilene de Pediatria, 1972, 43, 7-8, p. 25-29.

2 - ALBEAUX-FERNET (M.). -

Historique et classification actuelle des tumeurs du cortex surrénal.
Revue du Praticien, 1957, 7, 22, p. 2.393-400.

3 - ARCHER (D.F.), MATHUR (N.S.), WIGVIST (N.), DICZFALUSY (E). -

Quantitative assessment of the de novo sterol and steroid synthesis in the human foeto placental unit.
2 - Synthesis and secretion of steroids and steroid sulphates by the midgestation foetus.
Acta Endocrinol. (Kbh.) Apr. 1971, 66, p. 666-78.

4 - AXELROD (L.R.), GOLDZIEHER (J.W.), WOODHEAD (D.M). -

Steroid biosynthesis in a feminizing adrenal carcinoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab., nov. 1969, 29, p. 1.481-8.

5 - BACON (G.E.), LOWREY (C.H). -

Feminizing adrenal tumor in a 6 year old boy.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1965, 25, 10, p. 1.403-06.

6 - BAGGET (B.), ENGEL (L.L.), BALDERAS (I.), LANMAN (G.), SAVARD (K.), DORFMAN (R.I). -

Conversion of 14 C. Testosterone to 14 C Oestrogenic steroids by endocrine tissues.
Endocrinology, Apr. 1959, 64, p. 600-8.

7 - BANICH (F.E.), FOX (P.F). -

Feminizing tumor of the adrenal gland in a five year old female.
Proc. Inst. Med. Chic., Mar. 1970, 28, p. 82.

8 - BARDIN (C.W.), LIPSETT (M.B.), FRENCH (A.M). -

Testosterone and androstenedione production rates in patients with metastatic adrenal cortical carcinoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab., Feb. 1968, 28, p. 215-20.

9 - BAULIEU (E.E.), PEILLON (F.), MIGEON (C.J.). -

The adrenal cortex, p. 563.
Eisens tein A.B. (Ed.) Boston 1967.

10 - BEIEWALTES (W.H.), LIEBERMAN (L.M.), ANSARI (A.M.). -

Visualisation of human adrenal glands in vivo by scintillation scanning.
J.A.M.A., 12 Apr. 1971, 216, p. 275-7.

11 - BENAILY (M.). -

Les tumeurs corticosurrénales de l'enfant ; à propos d'une série de 35 cas. (Cas n° 7).
Thèse, Paris, 1974.

12 - BERDON (W.E.), BAKER (D.H.). -

Radiographic findings in adrenal diseases in infants and children : adrenal hemorrhage, Wolman's familial xanthomatosis with adrenal calcifications, benign and malignant adrenal tumors.
New York J. Med., 1 nov. 1969, 69, p. 2.773-8.

13 - BIANCALANA (D.), ROMANELLI (F.). -

Adreno carcinoma femminilizzante ; rilievi ormonali, effetti dell'amfenone e considerazioni anatomo cliniche.
Folia Endocrinol (Pisa). Déc. 1958, 11, 6, p. 655-88.

14 - BIERICH (J.R.). -

Nebennierenrinden Tumoren mit Wirkung auf die Sexualsphäre.
Minerva pediatr., 7 avr. 1965, 17, p. 725-30.

15 - BONNIN (A.), BUTEZ (J.), TONNELIER (M.), PALLARDY (G.), LEDOUX-LEBARD (G.). -

Radiologie des surrénales.
Revue du Praticien, 1973, 23, 11, p. 907-21.

16 - BRET (P.), ANJOU (A.), CHOLLAT (D.), DUQUESNEL (J.), CROISILLE (M.), CHAIX (J.P.). -

Etude radiologique des tumeurs surrénaliennes (A propos de 43 observations).
Ann. Radiol. (Paris), juil.-août 1971, 14, p. 521-42.

17 - BRICAIRE (H.), PHILBERT (M.), LUTON (J.P.). -

L'inhibition de la stéroïdogénèse corticosurrénale en thérapeutique.
Rev. Franç. Etudes. Clin. Biol., juin-juil. 1968, 13, p. 563-7.

18 - BULLOCH (W.), SEQUEIRA (J.H.). -

On the relation of the supra-renal capsules to the sexual organs.
Tr. Path. Soc. Lond. 1905, Ivi., 56, 189-208.

19 - CALVIN (H.I.), RAYMOND (D.), VANDEWIELE (R.D.), LIEBERMAN (S.). -

Evidence that steroid sulfates serve as biosynthetic intermediates : in vivo conversion of Pregnenolone Sulfate S_{35} to Dehydroisoandrosterone Sulfate S35.
Biochemistry, Jul. Aug. 1963, 2, 4, p. 648-53.

20 - CLAUS (D.). -

Les tumeurs surrénaliennes de l'enfant.
J. Belge Radiol., nov. déc. 1972, 55, p. 615-21.

21 - DECOURT (J)., DE GENNES (J.L)., FATTOUM (S). -

Les tumeurs féminisantes de la corticosurrénale.
Actual. Endocrinol. (Paris), 1971, p. 77.

22 - DECOURT (J)., JAYLE (M.F)., MICHARD (J.P)., NGUYEN THE MINH. -

Tumeurs féminisantes de la corticosurrénale.
Presse Méd., 2 déc. 1961, 69, p. 2.359-62.

23 - FERRANTE (L)., PETRONIO (R)., BORGHERINI (A). -

Tumor feminizzante del surrene in bambina (con espressione clinica di pseudcpuberta precoce isosessuale.
Acta Paediatrica Latina, Reggio, 1963, 16, 4, p. 321-36.

24 - FESSARD (C). -

Les tumeurs masculinisantes et féminisantes chez l'enfant.
Gaz. Med. de France, 1970, 77, 4, p. 709-24.

25 - FONTAINE (G)., LACHERETZ (M)., DUPONT (A)., LOSSATI (F)., FARRIAUX (J.P)., GNAMEY (D)., DEPARCY (P). -

Tumeur de la corticosurrénale avec puberté précoce et gynécomastie chez un garçon de 3 ans 1/2.
Annales de Pédiatrie, 1970, 17, 6-7, p. 463-73.

26 - FONTAINE (R)., SACREZ (R)., KLEIN (M)., FRANCK (P)., LAUSECHER (C)., STOLL (G)., KAHN (R). -

Puberté précoce avec développement des seins chez un garçon porteur d'une tumeur de la surrénale.
Arch. Fr. Pediatr., 1954, 11, 4, p. 417-20.

27 - FRANK (R.T). -

Suggested test for cortical adrenal carcinoma.
J.A.M.A., 2 oct. 1937, 109, p. 1.121.

28 - FRIEDGOOD (H.B)., GARGILL (S.L). -

Biochemical and clinical studies of virilism before and after removal of adrenal cortical tumor.
J. Clin. Invest, Jul. 1938, 17, 4, p. 504.

29 - GABRILOVE (J.E)., SHARMA (D.C)., WOTIZ (H.H)., DORFMAN (R.I). -

Feminizing adrenocortical tumors in the male. A review of 52 cases including a case report.
Medicine (Baltimore), 1965, 44, 1, p. 37-79.

30 - GAUDIER (M). -

Tumeur solide de l'ovaire chez une enfant de 4 ans (hypertrophie d'une surrénale du parenchyme ovarien).
Bull. Mem. Soc. Chir. Paris, 1908, n.s., 34, p. 712-14.

31 - GOLDMAN (A.S)., BONGIOVANI (A.M)., YAKOVAC (W.C)., PRADER (A). -

Study of Δ 5 3 β hydroxy steroid deshydrogenase in normal, hyperplastic and neoplastic adrenal cortical tissue.
J. Clin. Endocrinol. Metab., sept. 1964, 24, p. 894-909.

32 - GOLDMAN (A.S)., YAKOVAC (W.C)., BONGIOVANNI (A.M). -

Development of activity of 3 βOH steroid deshydrogenase in human fetal tissues and in 2 anencephalic newborns.
J. Clin. Endocrinol. Metab., Jan. 1966, 26, p. 14-22.

33 - GREEN (R.R)., BURRILL (M.W)., IVY (A.C). -

Experimental intersexuality ; effects of estrogens on antenatal sexual development of rat.
Am. J. Anat., sept. 1940, 67, p. 305-45.

34 - GRUNER (M)., DURON (J.J). -

Chirurgie de la surrénale chez l'enfant.
73e Congrès français de Chirurgie p. 60-7.
Actualités Chirurgicales, Exp. Scient., Masson (Ed.). Paris 1972.

35 - GUINET (P)., MORNEX (R)., PEDART (J.P). -

Les corticosurrénalomes avec gynécomastie.
Revue Lyonnaise de Médecine, 1956, 5, 13, p. 623-37.

36 - HALMI (K.A)., LASCARI (A.D). -

Conversion of virilization to feminization in a young girl with adrenal cortical carcinoma.
Cancer, 1971, 27, 4, p. 931-35.

37 - HASSAN (M). -

Radiologie des surrénales chez l'enfant.
E.M.C. Radio-diagnostic. 1973, 5, B 40, 34.550.

38 - HIGGINS (G.A)., BROWN LEE (W.E)., MANTZ (F.A). -

Feminizing tumors of the adrenal cortex.
Am. Surg., Jan. 1956, 22, p. 56-79.

39 - JOB (J.C). -

Pubertés précoces.
Concours Médical, 1972, 94, 49, p. 8.299 - 313.

40 - JOB (J.C). -

Pédiatrie, Robert Debré et Marcel Lelong. TIII, Ch. IV p. 1.633.
Flammarion (Ed.). Paris 1962.

41 - JOST (A). -

Recherches sur le contrôle hormonal de l'organogénèse sexuelle de lapin et remarques sur certaines malformations de l'appareil génital humain.
Gynec. et Obst. 1950, 49, p. 44-60.

42 - KELLER (H.), HAUSER (A.), WALSER (A.). -

Virilizing adrenal adenoma associated with increased urinary excretion of estrogens and 17 ketosteroids. Isolation of steroids from the tumor.
J. Clin. Endocrinol. Metab., Déc. 1958, 18, 12, p. 1.384-98.

43 - KEPLER (E.J.), WALTERS (W.), DIXON (R.K.). -

Menstruation in a child aged 19 months as the result of tumor of the left adrenal cortex ; successfull surgical treatment.
Proc. Staff. Meet., Mayo Clin., 8 June 1938, 13, p. 362-66.

44 - KLIMAN (B.), CORNETTA (W.J.). -

Sexual precosity, gynecomastia and calcified brain lesion.
N. Engl. J. Med. 1972, 287, 20, p. 1.033-40.

45 - KUMAGAI (L.F.), WEST (C.D.). -

Steroid production in feminizing adrenocortical carcinoma and results of therapy with D.D.D.
Clin. Res., Jan. 1960, 8, 1, p. 110.

46 - LANDAU (R.L.), STIMMEL (B.F.), HUMPHREYS (E.), CLARK (D.E.). -

Gynecomastia and retarded sexual development resulting from a long standing estrogen secreting adrenal tumor.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1954, 14, 10, p. 1.097, 112.

47 - LEFEVRE (J.), BENACERRAF (B.). -

L'exploration radiologique des tumeurs surrénales des enfants.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, Flammarion (Ed.), 1967, p. 114.

48 - LINSER (P.). -

Ueber die Beziehungen zwischen Hebennieren und Körper-Wachstum, besonders Riesenwuchs.
Beitr. Z. Klin. Chir., Janv. 1903, 37, p. 282-305.

49 - LONGCOPE (C.), KATO (T.), HORTON (R.). -

Conversion of blood androgens to oestrogens in normal adult men and women.
J. Clin. Invest., Déc. 1969, 48, p. 2.191-201.

50 - LOUFTI (G.). -

Etude des oestrogènes dans 3 cas de carcinome virilisant de la cortico-surrénale.
Thèse, Paris, 1962.

51 - MAHESH (V.B.), HERMANN (W.). -

Isolation of estrone and 11 β OH oestrone from a feminizing adrenal carcinoma.
Steroids, 1963, 1, p. 51-61.

52 - MATHIEU DE FOSSEY (B.), LUTON (J.P.), BRICAIRE (H.). -

Notre expérience de l'op'DDD dans le traitement des hypercorticismes.
Ann. Endocrinol. (Paris). Jan. Fev. 1968, 29, p. 93-102.

53 - MATHUR (R.S.), WILLIAMSON (H.O.), MOODY (L.O.). -

In vitro sterol and steroid biogenesis by a feminizing adrenocortical carcinoma.
Acta Endocrinol. (Kbh.) Jul. 1973, 73, p. 518-30.

54 - MIGEON (C.J.), GARDNER (L.I.). -

Urinary Estrogens (measured fluorometrically and biologically) in hyperadrenocorticism : influence of cortisone, compound F., Compound B and A.C.T.H.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1952, 12, 12, p. 1.513-31.

55 - MILCOU (S.M.), DRAFTA (D.). -

Le métabolisme des stéroïdes dans le cancer de la surrénale.
Ann. Endocrinol. (Paris). Mai-juin 1970, 31, p. 423-8.

56 - MOSIER (M.D.), GOODWIN (W.E.). -

Feminizing adrenal adenoma in a 7 years old boy.
Pediatrics, 1961, 27, 6, p. 1.016-21.

57 - O'DONNELL (V.J.), BIRNIE (J.), MAC ARTHUR (E.). -

The human adrenal cortex ; the William and Wilkins comp.
A.R. Currie, T. Syming-, J.K. Grant (Ed.) Baltimore 1962.

58 - PELUFFO (E.). -

Tumor supra renal femineizante en una niña de seis años, manifestandose por pubertad precos isosexual.
Archivos de pediatria del Uruguay, Montevideo, 1962, 33, 10, p. 649-53.

59 - PICARD (R.), HOREAU (J.), KERNEIS (J.), HARDY (M.), GUINOT (V.), RANGER (J.). -

Tumeur corticosurrénale chez un garçon de 14 ans avec hyperfolliculinisme. Confrontations cliniques et biologiques.
Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 1952, 68, 1-2, p. 72-75.

60 - RAMAN (P.B.), SHARMA (D.C.), DORFMAN (R.I.), GABRILOVE (J.I.). -

Biosynthesis of C_{18} oxygenated steroids by an aldosterone secreting human adrenal tumor. Metabolism of (4-14 C). Progestérone, (1, 2-33) 11 Desoxycorticosterone and (4-14 C) Pregnenolone.
Biochemistry, Jul. 1965, 4, p. 1.376-85.

61 - RANGE (J.). -

Intérêt actuel des dosages biologiques et chimiques des stéroïdes urinaires dans le diagnostic des tumeurs corticosurrènaliennes. (A propos de l'étude clinique et biologique d'une tumeur maligne du cortex surrénal avec hyperfolliculinisme.
Thèse, Paris, 1953.

62 - RAPPAPORT (R.), DRAY (F.), ADAM (V.), HUET (P.), PHILBERT (M.), SEBAOUM (J.). -

Le corticosurrénalome avec gynécomastie, étude biologique.
Sem. Hôp. Paris, mars 1963, 19, 14, p. 637-43.

63 - RICHE (O). -

Tumeur surrénalienne de l'ovaire chez l'enfant.
Thèse, Lille, 1907.

64 - ROBERTS (K.D)., VANDEWIELE (R.L)., LIEBERMAN (S). -

The conversion in vivo of DHA. Sulfate to androsterone and etiocholanolone glucuronidates.
J. Biol. Chem., Aug. 1961, 236, p. 2.213-5.

65 - ROMANELLI (F)., BIANCALANA (D)., NEHER (R). -

Identification of Estrone from a tumor in a case of feminizing adrenocortical carcinoma.
First international Congress Endocrinology p. 383.
Advance Abstracts. Periodica, Copenhague, 1960.

66 - ROSE (L.D)., WILLIAMS (G.H)., EMERSON (K)., VILLEE (D.B). -

Steroidal and gonadotrophin evaluation of a patient with a feminizing tumor of adrenal gland ; in vivo and in vitro studies.
J. Clin. Endocrinol. Metab., Déc. 1969, 29, 12, p. 1.526-32.

67 - ROSE (L.D)., WILLIAMS (G.H)., JAGGER (P.D)., LAULER (D.A). -

Feminizing tumor of the adrenal gland with positive "Chorionic-like" gonadotrophin test.
J. Clin. Endocrinol. Metab., Jun. 1968, 28, p. 903-8.

68 - ROUTIER (G)., PAGET (M)., ERNST (J)., LANGERON (P)., WIART (H)., DUTHOIT (F)., COUSIN (J). -

Tumeur feminizante de la surrénale et transexualisme.
Ann. Endocrinol. (Paris), 1964, 25, 6, p. 680-85.

69 - SALHANICK (H.A)., BERLINER (D.L). -

Isolation of steroids from a feminizing adrenal carcinoma.
J. Biol. Chem., Aug. 1957, 227 (2), p. 583-90.

70 - SHACKLETON (C.H)., MITCHELL (F.L). -

The measurement of 3 β OH△ 5 Steroids in human fetal blood, amniotic fluid, infant urine and adult urine.
Steroids sept. 1967, 10, p. 359-85.

71 - SCHWEISGUTH (O). -

Les tumeurs corticosurrénales chez l'enfant.
Médecine Infantile, 1959, 66, 7, p. 31-33.

72 - SCOTT (W)., HUDSON (P.B). -

Surgery of the adrenal gland.
Ch. C. Thomas (Ed.), Springfield, Illinois, 1954.

73 - SHARMA (D.O)., RAHEJA (M.O)., DORFMAN (R.L)., GABRILOVE (J.L). -

Studies on a feminizing human adrenal tumor. Biosynthesis in vitro of steroid hormones from 4-14 C testosterone and androst. - 4 ene - 3, 17 dione 4-14 C, by a feminizing adrenal tumor.
Acta Endocrinol. (Kbh.), 1965, 50, 3, p. 439-51.

74 - SHARMA (D.C.), RAHEJA (M.O.), DORFMAN (R.I.), GABRILOVE (J.L.). -

Studies on a feminizing human adrenal tumor. Biosynthesis in vitro of steroid hormones from Pregnenolone 4-14 C and Progesterone 4-14 C.
J. Biol. Chem., 1965, 240, 3, p. 1.045-53.

75 - SIGUIER (F.), GODEAU (P.), MASSIAS (P.), LEVY (P.), BINET (J.L.), PASQUIER (P.). -

Le corticosurrénalome malin avec gynécomastie, Etude clinique.
Sem. Hôp. Paris, mars 1963, 39, 14, p. 632-7.

76 - SNAITH (A.H.). -

A case of feminizing adrenal tumor in a girl.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1958, 18, 3, p. 318-22.

77 - STEWART (W.K.), FLEMING (L.W.), WOTIZ (H.H.). -

The feminizing syndrome in male subjets with adrenocortical neoplasme.
Am. J. Med., 1964, 37, 3, p. 455-72.

78 - TANK (E.S.), BARTLETT (J.D.), HERWIG (H.P.). -

Surgery of the adrenal glands in infancy and childhood.
J. Urol., Aug. 1971, 106, p. 280-6.

79 - TITELIUS, Cité par LINSER (48). -

Voight's magazine, 1803.

80 - TOURNEUR (P.). -

Les tumeurs corticosurrénales.
Revue du Praticien, 1966, 16, 31, p. 4.195-200.

81 - TREVES (N.). -

Gynecomastia. The origine of mammary swelling in the male : an analysis of 406 patients with breast hypertrophy, 525, with testicular tumors and 13 with adrenal neoplasme.
Cancer, New-York, 1958, 11, 6, p. 1.083-102.

82 - TUMEURS CORTICO-SURRENALES. -

Revue du Praticien, 1957, 7, 22 spécial, p. 2.389.

83 - VAGUE (J.), BOYER (J.), NICOLINO (S.), VALETTE (A.), LEBREUIL (G.), PETROS (H.), FOULLOUX (C.). -

Corticosurrénalomes féminisants de l'homme.
Ann. Endocrinol. (Paris), 1970, 31, 1, p. 19-49.

84 - VAGUE (J.), MATTEI (A.), DJIAN (P.), RUBIN (P.). -

Mécanisme physiologique de la puberté.
Revue du Praticien, 1971, 21, 10, p. 1.567, 84.

85 - VILLEE (D.B.), ENGEL (L.D.), LORING (J.M.), VILLEE (C.A.). -

Steroid hydroxylation in human fetal adrenals, Formation of 16 α OH Progesterone, 17 OH Progesterone and desoxycorticosterone.
Endocrinology, Aug. 1961, 69, p. 354-72.

86 - VILLIAUMEY (J.). -

Les tumeurs féminisantes du cortex surrénal.
Les entretiens de Bichat Médecine, p. 539.
Expansion scientifique Française - Masson (Ed.). Paris 1958.

87 - WALLACH (S.), BROWN (H.), ENGLERT (E.), EIK-NES (K.). -

Adrenocortical carcinoma with gynecomastia : a case report and review of the litterature.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1957, 17, 18, p. 945-58.

88 - WALTERS (W.), WILDER (R.M.), KEPLER (E.J). -

Supra-renal cortical syndrome with presentation of 10 cases.
Ann. Surg., oct. 1934, 100, p. 670-88.

89 - WEST (C.D)., DAMAST (B.), PEARSON (O.H). -

Urinary Estrogen excretion in Cushing's syndrom.
J. Clin. Endocrinol. Metab., Jan. 1958, 18, 1, p. 15-27.

90 - WEST (C.D.), DAMAST (B.), SARRO (S.D)., PEARSON (O.H). -

Conversion of testosterone to Estrogen in castrated, adrenolectomized human females.
J. Biol. Chem., Jan. 1956, 218, p. 409-18.

91 - WEST (C.D.), KUMAGAI (L.F.), SIMONS (E.L.), DOMINGUEZ (O.V.), BERLINER (D.L). -

Adrenocortical carcinoma with feminization and hypertension associated with a deficit in 11 β hydroxylation.
J. Clin. Endocrinol. Metab., Jul. 1964, 24, p. 567-79.

92 - WHITEHOUSE (B.J)., VINSON (G.P). -

Corticosteroid bio synthesis from Pregnenolone and Progesterone by human adrenal tissu in vitro. Akinetic Study.
Steroïds, Mar. 1968, 11, p. 245-64.

93 - WILKINS (L.) -

A feminizing adrenal tumor causing gynecomastia in a boy of 5 years contrasted with a virilizing tumor in a 5 years old girl. Classification of 70 cases of adrenal tumor in children according to their hormonal manifestations and a review of 11 cases of feminizing adrenal tumors in adults.
J. Clin. Endocrinol. Metab., Feb. 1948, 8, 2, p. 111-32.

94 - WILKINS (L). -

Maladies des glandes endocrines de l'enfance et de l'adolescence.
Maloine (Ed.). Paris 1959.

95 - WOTIZ (H.H)., CHATTORAY (S.C)., GABRILOVE (J.L). -

Urinary oestrogen titers in a patient with feminizing adrenocortical carcinoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab., Feb. 1968, 28, p. 192-7.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur LEPERCQ

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur RAPIN

Vu et Permis d'Imprimer :

le Président de l'Université de Paris XII

Professeur BEAUMONT